DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER ÖSOPHAGUSFUNKTIONS-SZINTIGRAPHIE BEI PROGRESSIVER SYSTEMISCHER SKLERODERMIE

Katherina Hundegger

Diss
München
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0025

AUS DER KLINIK + POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor (Vorstand): Prof. Dr. med. J. Lissner

DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER ÖSOPHAGUSFUNKTIONSSZINTIGRAPHIE BEI PROGRESSIVER SYSTEMISCHER SKLERODERMIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katherina Hundegger
aus
Mindelheim
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. B. Leisner

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

I Einleitung

II Allgemeine Vorbemerkungen zur Sklerodermie

1. Zirkumskripte Sklerodermie
2. Progressive systemische Sklerodermie (PSS)
   2.1. Definition
   2.2. Epidemiologie und Geschlechtsverteilung
   2.3. Ätiologie und Pathogenese
   2.4. Typisierung und Klassifizierung
   2.5. Hautveränderungen bei PSS
   2.6. Lungenbeteiligung
   2.7. Herzbeteiligung
   2.8. Nierenbeteiligung
   2.9. Ösophagusbeteiligung

III Patienten und Methodik

1. Patienten
2. Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS)
   2.1. Ösophaguspassage
   2.2. Gastroösophagealer Reflux
3. Röntgenuntersuchung des Ösophagus
4. Ösophagusmanometrie
5. Untersuchung der Lunge
6. Untersuchung des Herzens
7. Untersuchung der Nieren
8. Statistische Methoden

IV Ergebnisse

1. Untersuchung des Ösophagus
   1.1. Ösophaguspassage
   1.2. Gastroösophagealer Reflux
2. Untersuchung anderer Organe
   2.1. Untersuchung der Lunge
   2.2. Untersuchung des Herzens
   2.3. Untersuchung der Niere
3. Häufigkeit des Befalls viszeraler Organe durch PSS

V Diskussion

1. Diskussion zur Methodik
   1.1. Entwicklung der ÖFS
   1.2. Die ÖFS als Methode zur quantitativen Messung des gastroösophagealen Refluxes
   1.3. Die ÖFS als Methode zur quantitativen Messung der Ösophaguspassage
   1.4. Die kombinierte ÖFS
2. Diskussion der Ergebnisse der ÖFS und Vergleich mit anderen Methoden
   2.1. Passage
   2.2. Reflux
3. Relation zwischen gestörter Ösophagusclearance und pathologischem gastroösophagealem Reflux
4. Diagnostische Bedeutung der ÖFS bei der Erkennung von Ösophagusbefall durch PSS, beim klinischen "staging", bei Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen

4.1. Erkennung des Ösophagusbefalls durch PSS
4.2. Bedeutung der ÖFS hinsichtlich der Prognose bei PSS - Bedeutung der ÖFS als mögliche Screeningmethode bei PSS
4.3. Bedeutung der ÖFS bei Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen

VI Zusammenfassung

VII Literaturverzeichnis

VIII Lebenslauf

I Einleitung

Die progressive systemische Sklerodermie (PSS) ist eine Erkrankung des Bindegewebes, die eine Fibrose und Atrophie der Haut, aber auch der inneren Organe verursacht und zum progressiven Funktionsverlust von viszeralen Organen führen kann. Am häufigsten wird der Ösophagus befallen, gefolgt von Lunge, Herz und Niere (D'Angelo et al 1969, Treacy et al 1963). Daher ist die Kenntnis der Ösophagusfunktion für die Klassifikation, Therapie und Prognose der PSS wichtig.
Charakteristisch für einen Ösophagusbefall durch PSS ist eine Atrophie der glatten Muskulatur, welche zu einer Störung der Ösophagusperistaltik führt (Atkinson & Summerling 1966). Sobald der untere Ösophagussphinkter befallen wird, kommt es zum Reflux sauren Magensaftes und damit zur Gefahr einer Refluxösophagitis.
Geläufige Methoden zur Untersuchung der Ösophagusmotilität sind das Barium-Ösophagogramm, der Säureclearancetest und die Ösophagusmanometrie. Keines dieser Verfahren ermöglicht eine quantitative Aussage. Die Röntgenuntersuchung des Ösophagus hat den Nachteil einer relativ großen Strahlenbelastung (Tolin et al 1979) und ist zudem der subjektiven Beurteilung des jeweiligen Untersuchers unterworfen (Russell et al 1981). Der Säureclearancetest erfordert das Einführen einer pH-Elektrode und liefert im besten Fall semiquantitative Ergebnisse.

Die intraluminale Druckmessung mit einer Sonde ist ebenfalls ein invasives Verfahren, das gerade für PSS-Patienten, deren Schluckvermögen eingeschränkt ist, eine große Belastung darstellt (Russell et al 1981).
In den letzten Jahren wurde die szintigraphische Messung der Ösophaguspassage entwickelt (Tolin et al 1979, Russell et al 1981). Außerdem besteht durch die Modifizierung der von Kazem 1972 erstmalig beschriebenen Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS) die Möglichkeit, einen gastroösophagealen Reflux szintigraphisch darzustellen und quantitativ zu bestimmen (Fisher et al 1976, Leisner et al 1978).
Wir kombinierten in dieser Untersuchung erstmals die Funktionsszintigraphie der Ösophaguspassage mit der Refluxmessung bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (PSS) und mit zirkumskripter Sklerodermie.
Die ÖFS ist ein nicht-invasives, für den Patienten nicht belastendes Verfahren, das zudem quantitative Ergebnisse liefert, was für die Klassifikation und Überprüfung von Therapieerfolgen bei PSS von großem Nutzen sein könnte.
Ziel dieser Untersuchung war, Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der ÖFS im Vergleich zu Ösophagus-Röntgen und Manometrie zu ermitteln. Ein anderweitiger Organbefall wurde durch die Untersuchung der Lunge, des Herzens und der Niere berücksichtigt.

II Allgemeine Vorbemerkungen zur Sklerodermie

Der Terminus "Sklerodermie" beschreibt zwei völlig verschiedene Krankheitsbilder. Zum einen wird darunter die progressive systemische Sklerodermie, die eine Systemerkrankung darstellt und die Haut und die viszeralen Organe befällt, zum anderen die zirkumskripte Sklerodermie, eine in der Regel auf die Haut beschränkte Erkrankung verstanden.

1. Zirkumskripte Sklerodermie
(Synonym: Morphea)

Die zirkumskripte Sklerodermie bleibt in der Regel auf Haut und subkutanes Gewebe beschränkt, kann aber sekundär Muskeln und Skelett miteinbeziehen. Ätiologie und Pathogenese sind wie bei der systemischen Sklerodermie unbekannt.
Die typischen Läsionen sind gekennzeichnet durch
- ein subakutes Erythem mit zentraler Ablassung und einem peripheren "lilac ring", das abgelöst wird durch
- eine porzellanweiße Induration, der
- eine Atrophie der Haut und eventuell auch der Subcutis mit Depigmentierung oder Hyperpigmentierung folgt (Jablonska 1975, Korting 1979).

Klinisch werden hauptsächlich folgende Formen unterschieden:

a) Morphea en plaques
b) Morphea guttata (kleinfleckig-oberflächliche Form)
c) Lineäre (bandförmige) Morphea

zu a)

Die Einzelmorphe besteht aus einer roten (Erythem) oder schon porzellanweißen bis elfenbeinfarbenen Veränderung (Induration) mit einem violetten Randsaum, der "lilac ring" genannt wird. Der lilac ring ist breiter bei Läsionen mit Tendenz zur Ausbreitung und dient somit als Index für die Aktivität des Krankheitsprozesses (Jablonska 1975). Nach einiger Zeit kommt es zur Atrophie, die auch die Hautanhangsgebilde miteinbezieht: Schweiß- und Talgproduktion sind vermindert, und die Haarfollikel atrophieren.

zu b)

Die Morphea guttata ist eine kleinfleckige oberflächliche Variante, die oft einem Lichen sklerosus et atrophicus sehr ähnlich sehen kann (Jablonska 1975). Außerdem können Lichen sklerosus et atrophicus und Morphea guttata bei einem Patienten gleichzeitig auftreten (Brunsting 1962, Jablonska 1975).

zu c)

Die lineäre oder bandförmige Morphea bevorzugt unilaterale Verteilung mit oft segmentaler Anordnung. Die Läsionen beziehen auch häufig Muskeln und Skelett mit ein, was vor allem bei Kindern zu Wachstumsstörungen und Skelettdeformitäten führen kann. Bekannt sind die Veränderungen im Bereich der Stirn, die einem Säbelhieb ähnlich sehen, die sogenannte "Sclérodermie en coup de sabre".

Verlauf und Prognose

Im Gegensatz zur systemischen Form zeigt die zirkumskripte Sklerodermie keinen Befall innerer Organe. Auch ein Raynaudphänomen kommt in der Regel nicht vor (Jablonska 1975). Allerdings werden einzelne Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen zirkumskripte Sklerodermie und Raynaudsymptomatik gemeinsam auftraten (Bory 1929). Die Prognose gilt als günstig mit der Einschränkung, daß die Krankheit oft viele Jahre dauert und vor allem die lineäre Form zu Deformitäten führen kann. Außerdem wird diskutiert, ob ein Übergang von der zirkumskripten in die systemische Form möglich ist (Tuffanelli & Winkelmann 1962). Jablonska (1975) und Weidner & Braun-Falco (1968) beschreiben einige Fälle mit für zirkumskripte Sklerodermie typischen Hautläsionen, wobei die Patienten aber eine Beteiligung von inneren Organen aufwiesen (Ryckmanns & Konz 1980).

2. Progressive systemische Sklerodermie (PSS)

2.1. Definition

Im Gegensatz zur zirkumskripten Sklerodermie stellt die PSS eine schwere Allgemeinerkrankung dar. Hauptmanifestationsorte sind Haut, innere Organe, Muskel- und Skelettsystem (Jablonska 1975). Die PSS ist als Systemerkrankung des Gefäßbindegewebes aufzufassen (Korting 1979), die eine Verhärtung der Haut, eine Fibrose und Atrophie der glatten Muskulatur innerer Organe und einen fortschreitenden Verlust von kutanen und viszeralen Funktionen verursacht (Winkelmann 1976, Vantrappen & Hellemans 1974).

2.2. Epidemiologie und Geschlechtsverteilung

Die PSS gilt als relativ seltene Erkrankung, die allerdings die zweithäufigste Form in der Gruppe der sogenannten Kollagenosen darstellt (Klemperer et al 1942).
Das weibliche Geschlecht ist deutlich häufiger betroffen. Die Relation der Beteiligung von Männern zu der von Frauen wird etwa zwischen 1:2 und 1:3 festgelegt (Korting 1979, Oram & Stokes 1961). Tuffanelli und Winkelmann (1962) gaben bei 727 PSS-Patienten der Mayoklinik ein Verhältnis von 1:2,9 an.
Etwa 75 % der Fälle von PSS werden zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr diagnostiziert (Poirier & Rankin 1972). Eine Manifestation im Kindesalter gehört zu den Seltenheiten (Korting 1979).

2.3. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der PSS sind letztlich unbekannt. Verschiedene Theorien heben vor allem hervor:

- primär vaskuläre Läsionen: nicht-entzündliche fibromuzinöse Ablagerungen in der Intima kleiner Gefäße (Campbell & LeRoy 1975)
- Veränderungen im Bindegewebsstoffwechsel: gesteigerte Kollagensynthese (Winkelmann 1976, Krieg & Luderschmidt 1981, LeRoy et al 1974)
- serologische Reaktionen und immunologische Phänomene: z.B. Vorkommen von antinukleären Antikörpern

2.4. Typisierung und Klassifizierung

Die PSS kann klinisch in verschiedene Formen unterteilt werden, deren Diagnose bedeutend für die Prognose der Erkrankung ist. Tuffanelli & Winkelmann (1962) unterscheiden hauptsächlich zwei Typen:

a) Akrosklerodermie: Initial Raynaudsymptomatik. Hautbefall beginnt peripher an den Akren, chronisch-progredienter Verlauf, relativ günstige Prognose. Frauen sind häufiger betroffen.

b) Diffuse Sklerodermie: Beginn am Stamm, meist fehlende Raynaudsymptomatik, rasche Generalisation, oft fulminanter Verlauf, schlechte Prognose. Geschlechtsverteilung 1:1. Die Beteiligung von inneren Organen, Muskeln und Skelett tritt bei beiden Formen gleich häufig auf.
Tuffanelli und Winkelmann konstatieren aber, daß Übergänge zwischen Akrosklerodermie und diffuser Sklerodermie vorkommen. Auch bei der Akrosklerodermie kann eine Generalisierung der Hautläsionen mit fulminantem Verlauf eintreten.

Die Arbeitsgruppe Sklerodermie in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung ADF (pers. Mitt. Dr. Luderschmidt) teilt die Patienten mit PSS in 3 Typen ein:

Typ I Akrosklerodermie:
Die vasomotorischen Phänomene stehen im Vordergrund. Jahrelang kann eine Raynaudsymptomatik den Hautmanifestationen vorausgehen. Die kutane Sklerosierung beginnt peripher, die Veränderungen bleiben auf Gesicht und Hände bis zur Handwurzel beschränkt (siehe Abb. 1). Viszerale Beteiligung ist vorhanden. Dieser Typ entspricht weitgehend der Akrosklerodermie nach Tuffanelli und Winkelmann.

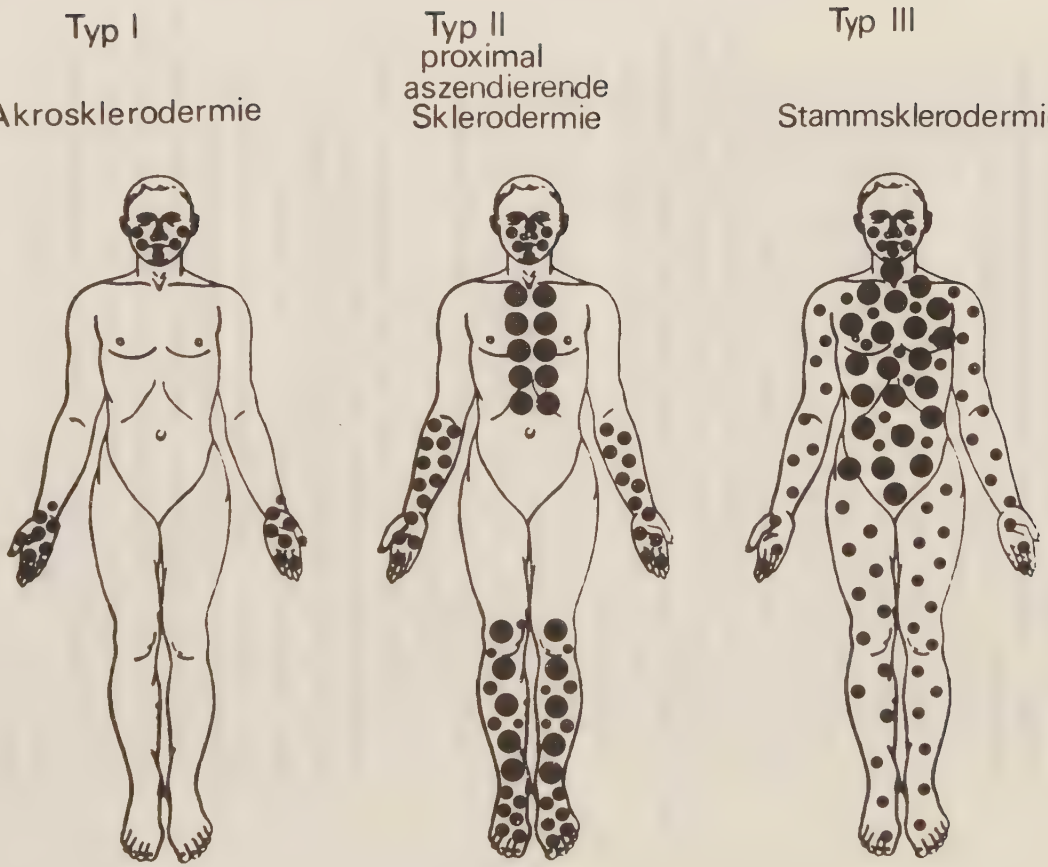

Abb. 1: Hautbefall bei den 3 PSS-Typen

Typ II Proximal aszendierende Sklerodermie
Die proximal aszendierende Sklerodermie beginnt wie Typ I peripher mit Raynaudsymptomatik und Sklerodaktylie, breitet sich aber sekundär auf proximale Abschnitte der Extremitäten und auf den Rumpf aus. Auch hier besteht eine systemische Beteiligung.

Typ III Stammsklerodermie
Dieser Typ beginnt am Stamm. Ein Raynaudphänomen geht der Sklerose in der Regel nicht voraus. Sekundär können die Extremitäten befallen werden, auch eine sekundäre Raynaudsymptomatik kann sich entwickeln. Die Generalisierung der Hautveränderungen erfolgt meist sehr rasch, und der viszerale Befall ist in der Regel massiv. Im Gegensatz zu Typ I verläuft die Stammsklerodermie aggressiver, die Progredienz ist schneller und somit die Prognose schlechter. Dieser Typ dürfte der diffusen Sklerodermie nach Tuffanelli & Winkelmann (1962) entsprechen.

Unabhängig vom Typ der Erkrankung erfolgt eine Untergruppierung in entzündlich (a) und nicht-entzündlich (b) nach folgenden Entzündungsparametern:

- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit > 40 mm nach 2. Stunde
- Leukozytose > 12600/ml
- Antinukleäre Antikörper-Titer > 1:40
- Hypergammaglobulinämie > 1,6 g/dl
- Waaler-Rose Test oder Latextest positiv.

Liegen 3 und mehr dieser Parameter vor, wird die Erkrankung als entzündlich eingestuft.
Weiterhin wird die Aktivität der PSS (aktiv = (+)) nach klinischen Gesichtspunkten wie Zunahme der Bindegewebsfibrose, Verschlechterung der vaskulären und

viszeralen Symptomatik sowie schmerzhafter Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit beurteilt (pers. Mitt. Dr. Luderschmidt).
Ein Beispiel: Typ II a (+) bezeichnet eine aktive proximal aszendierende Sklerodermie vom entzündlichen Typ.

2.5. Hautveränderungen bei PSS

Die Hautveränderungen bei PSS ähneln denen bei zirkumskripter Sklerodermie (Jablonska 1975). Wiederum können drei Stadien beobachtet werden: Ödem, Induration und Atrophie. Das initiale Ödem ist meist sehr flüchtig und nicht eindrückbar (Lindsay et al 1943). Darauf folgt die Induration, meist von porzellanweißer oder schwach gelblicher Farbe. Die Haut wird hart und unelastisch. Schließlich kommt es zu atrophischen Veränderungen, die von Depigmentierungen oder Hyperpigmentierungen begleitet werden können. Die Hautveränderungen sind unscharf begrenzt. Ein lilac ring, der für die zirkumskripte Sklerodermie typisch ist, fehlt.
In etwa 50 % der Fälle (Tuffanelli & Winkelmann 1962), bei unserem Krankengut in 93 % der Fälle geht den Hautveränderungen eine Raynaudsymptomatik voraus. Diese kann mehrere Jahre bestehen, bis die sklerotischen Verhärtungen auftreten. In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung an den Händen (Lindsay et al 1943) mit einer teigigen Schwellung der Finger, die später auf die Handrücken übergreift. Es entwickelt sich eine auffallende Verjüngung der Fingerendglieder (sogenannte Madonnenfinger) und eine stärkere Vorwölbung und Querstreifung der Fingernägel (Korting 1979). Im Stadium der Atrophie werden die Finger dünner und unbeweglich (Sklerodaktylie). Schließlich kann es zur

völligen Versteifung der Fingergelenke kommen (Lindsay et al 1943). Die fortschreitende Hautverhärtung und Atrophie der Fingerkuppen sowie Veränderungen an den arteriellen Blutgefäßen führen zu rattenbißähnlichen Ulzerationen im Bereich der Akren (Korting 1979).
Ähnliche Veränderungen finden sich auch im Gesicht. Die Haut wirkt gespannt, die Falten verschwinden, und das Gesicht bekommt einen maskenähnlichen Ausdruck. Die Nase wird spitz, die Lippen werden dünner, der Mund wird kleiner. Perioral entwickelt sich eine radiäre Fältelung (Mikrostomie, Tabaksbeutelmund). Charakteristisch ist auch eine Sklerosierung des Zungenbändchens.
Im Gegensatz zu diesen Hautveränderungen beim Akrosklerodermietyp stehen die am Stamm beginnenden und rasch über das Integument hinziehenden Verhärtungen bei der Stammsklerodermie (Typ III) (Korting 1979).

In etwa 15 % der Fälle (Kolár 1972) bestehen zusätzlich Verkalkungen. Diese finden sich meist in der Umgebung von Gelenken, vor allem in der Nähe der kleinen Fingergelenke, Ellbogen- und Kniegelenke (Jablonska 1975).
Das gleichzeitige Auftreten von Verkalkungen, Raynaudsymptomatik, Sklerodermie vom akralen Typ und Teleangiektasien wird als Thibièrge-Weissenbachsyndrom bezeichnet. Als weitere Variante der PSS wird das CRST-Syndrom (Calcinosis, Raynaudsymptomatik, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) beschrieben, bei dem zahlreiche Teleangiektasien das klinische Bild beherrschen.

2.6. Lungenbeteiligung

2.6.1. Häufigkeit, klinische Symptomatik

Je nach Untersucher wird ein Lungenbefall durch PSS bei 45 - 60 % beobachtet (Jablonska 1975, Boyd et al 1954, Oram & Stokes 1961). Klinische Symptome können oft lange bestehen, bevor eine radiologische Veränderung sichtbar wird. Vor allem die tiefe Inspiration ist erschwert. Restriktive Ventilationsstörungen führen im frühen Stadium zur Belastungsdyspnoe, bei fortschreitender Fibrose zur Ruhedyspnoe. Eine Zyanose tritt selten auf. Schließlich kann die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zum Cor pulmonale führen. Auskultatorisch findet sich im typischen Fall beidseits basal ein Knisterrasseln (basale Crepitatio).

2.6.2. Pathologie

Die histologische Untersuchung ergibt in den befallenen Arealen eine Verdickung der interalveolären Septen sowie eine septale Infiltration mit mononukleären Zellen und Plasmazellen. Die Kapillaren in den Septen sind meist obliteriert. Die Alveolarwände sind diffus mit kollagenen Fasern durchsetzt. Funktionell resultiert daraus eine Blockierung des Gasaustausches. Schließlich kann es zur Ruptur der Alveolarwände mit der Folge von Zystenbildung kommen (Jablonska 1975, Oram & Stokes 1961, D'Angelo et al 1969). Auch in der Wand von Bronchiolen, Arteriolen und Venen proliferieren die kollagenen Fasern, woraus eine Verdickung der Gefäß- und Bronchiolenwände resultiert.

2.6.3. Befunde in der Lungenfunktionsprüfung und im Röntgen-Thoraxbild

Röntgenologisch finden sich bilateral fibrotische Veränderungen der basalen Lungenfelder (Mahrer et al 1954). Die Lungenspitzen bleiben frei. Die Fibrose manifestiert sich im Röntgenbild durch retikuläre, lineäre und noduläre Schatten (Jablonska 1975). Dilatierte Bronchiolen und Alveolen führen manchmal zum Bild der Honigwabenlunge mit kleinen Zysten.
In der Lungenfunktionsprüfung ergibt sich eine Reduktion der Vitalkapazität und der Compliance als Ausdruck einer restriktiven Ventilationsstörung (D'Angelo et al 1969, Mahrer et al 1954, Korting 1979). Durch den alveokapillären Block ist auch die Diffusionskapazität vermindert. Das Residualvolumen ist meist nicht verändert, kann jedoch in fortgeschrittenen Fällen durch die Dilatation der Bronchiolen und Alveolen erhöht sein (Jablonska 1975). Die Störungen in der Lungenfunktion gehen den radiologisch faßbaren Veränderungen meist voraus.

2.7. Herzbeteiligung

2.7.1. Häufigkeit, klinische Symptomatik

Im Vergleich zu anderen Organen wie Ösophagus und Lunge kommt eine direkte Schädigung des Herzens durch die systemische Sklerodermie selten vor (Oram & Stokes 1961). Allerdings werden in der Literatur sehr unterschiedliche Häufigkeiten angegeben (Falck & Zabel (1966): 12 %, Korting (1979): 25 %, Oram & Stokes (1961): 58 %, Jablonska (1975): 77 %).
Dies liegt unter anderem daran, daß das Hauptsymptom Dyspnoe bei Herzbefall auch bei einer Beteiligung anderer Organe vorkommt:
Die Atemnot kann pulmonal bedingt sein, entweder direkt durch die Ventilationsstörungen bei Lungenbefall oder sekundär durch ein Cor pulmonale. Weiterhin kann eine renale Hypertonie bei Nierenbefall ein Linksherzversagen hervorrufen. Schließlich können auch tiefgreifende Hautindurationen über der Brust zur Verschlechterung der respiratorischen Funktion beitragen. Weitere Symptome bei kardialer Beteiligung sind Herzrhythmusstörungen (insbesondere ventrikuläre Extrasystolen) und retrosternale Schmerzen. Diese können einen Angina pectoris Anfall imitieren, obwohl die Koronararterien bei PSS in der Regel nicht pathologisch verändert sind. Sicher ist ein Großteil der Klagen über retrosternale Schmerzen auf gastroösophagealen Reflux zurückzuführen (Oram & Stokes 1961).
In den Spätstadien einer kardialen Beteiligung bei PSS tritt die Herzinsuffizienz in den Vordergrund, die eine häufige Todesursache bei PSS darstellt (D'Angelo et al 1969). Die klinische Untersuchung ergibt oft eine

Verlagerung des Herzspitzenstosses nach links, leise Herztöne, manchmal einen protodiastolischen Galopp und verschiedene Typen der Arrhythmie (Oram & Stokes 1961).

2.7.2. Pathologie

Am häufigsten ist bei Herzbefall durch PSS das Myokard betroffen (Oram & Stokes 1961, D'Angelo et al 1969). Die Herzmuskulatur ist von zahlreichen Narben durchsetzt, die aber in keiner Beziehung zum Versorgungsgebiet größerer Koronararterien stehen. Sogar die kleinen Arterien und Arteriolen sind nicht altersabweichend verändert. In 2/3 der Fälle in der Studie von Oram & Stokes (1961) ergab sich bei der Autopsie eine fibrinöse Perikarditis, mit oder ohne Perikarderguß, der sich röntgenologisch meist nicht nachweisen ließ. Das Endokard ist sehr selten betroffen, in Einzelfällen kann man aber Veränderungen ähnlich einer Libman-Sachs-Endokarditis beobachten.

2.7.3. Befunde in EKG, Röntgen-Thoraxbild und UKG

In der Röntgen-Thoraxaufnahme kann der Herzschatten sowohl nach links als auch nach rechts verbreitert sein. In vielen Fällen sieht die Herzsilhouette jedoch auch ganz normal aus.
Ebenso sind die Veränderungen im EKG unspezifisch. Der häufigste Befund ist eine abnorme "low voltage" (Oram & Stokes 1961), die sowohl durch einen Perikarderguß als auch durch die Fibrosierung des Myokards bedingt sein kann. In einer Studie von Escudero & McDevitt (1958) waren bei 60 untersuchten Patienten die

Hauptveränderungen Niedervoltage (30 %), linksventrikuläre Hypertrophie mit Erregungsrückbildungsstörungen (34 %) und eine Doppelung der P-Welle (60 %). Hinsichtlich der Niedervoltage und der Erregungsrückbildungsstörungen stimmen auch andere Autoren (Jablonska 1975, Oram & Stokes 1961) überein, jedoch wird die diagnostische Wertigkeit einer Doppelung der P-Welle von diesen stark bezweifelt. Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen können häufig beobachtet werden, sind aber eine sehr unspezifische Veränderung. Im UKG zeigt sich bei Herzbefall durch PSS häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie, charakteristischer ist ein Perikarderguß sowie eine Septumhypertrophie.

2.8. Nierenbeteiligung

Die Inzidenz einer Nierenbeteiligung bei PSS wird auf 20 bis 30 % geschätzt (D'Angelo et al 1969, Jablonska 1975).
Klinisch besteht meist eine leichte Proteinurie und Erythrozyturie (Hannigan et al 1956). Im Spätstadium entwickelt sich eine progressive Niereninsuffizienz. Präterminal kann es zu einer malignen Hypertonie kommen (Oram & Stokes 1961).
Charakteristische Läsionen in der histologischen Untersuchung sind nach D'Angelo et al (1969) eine Hyperplasie der Interlobulararterien, eine fibrinoide Nekrose der Vasa afferentia oder der Glomerulumschlingen, eine Verdickung der Basalmembran und "wire loop"-Veränderungen der Glomerula (Drahtschlingenbildung).
Sobald sich ein Nierenbefall durch PSS manifestiert, verschlechtert sich die Prognose rapide. Nierenversagen ist eine der häufigsten Todesursachen bei PSS (Jablonska 1975).

2.9. Ösophagusbeteiligung

2.9.1. Häufigkeit, klinische Symptomatik

Bei viszeraler Beteiligung befällt die PSS am häufigsten den Ösophagus. Die meisten Autoren geben eine ösophageale Beteiligung bei 80 bis 85 % der Sklerodermiepatienten an (D'Angelo et al 1969, Treacy et al 1963, Boyd et al 1954, Saladin et al 1966). Manchmal kann der Ösophagusbefall den Hautveränderungen sogar vorausgehen (Lindsay et al 1943, Olsen et al 1945).
Klinische Hauptsymptome sind Dysphagie und retrosternales Brennen. Die Dysphagie beruht auf motorischen Störungen des Ösophagus, während die retrosternalen Schmerzen meist auf gastroösophagealen Reflux zurückzuführen sind. Zuerst entwickelt sich die Dysphagie, zunächst für feste, bei fortschreitender Krankheit auch für flüssige Speisen. Retrosternale Schmerzen treten meist erst später auf (nach Krejs et al (1976) 7 bis 8 Jahre nach Beginn der Dysphagie).
Auch wenn Schluckbeschwerden fehlen, können ernste Störungen der Ösophagusmotorik bestehen (Atkinson & Summerling 1966, Krejs et al 1976, Weihrauch 1978). Poirier & Rankin (1972) stellten bei 36 von 141 Sklerodermiepatienten, die keinerlei ösophageale Symptome aufwiesen, einen pathologischen Befund im Barium-Ösophagogramm fest. Da aber in späteren Stadien der Erkrankung auch bei zunächst asymptomatischen Fällen immer Beschwerden auftreten (Poirier & Rankin 1972), sollte auch bei diesen Patienten eine eingehende Untersuchung des Ösophagus erfolgen.

2.9.2. Pathologie

Histologische Untersuchungen des Ösophagus zeigen als Hauptveränderungen eine Atrophie und Fibrose der glatten Muskulatur (D'Angelo et al 1969, Treacy et al 1963, Atkinson & Summerling 1966). Die quergestreiften Muskelfasern sind bemerkenswert gut erhalten, und Inseln von normalen quergestreiften Muskelfasern innerhalb von atrophischer glatter Muskulatur sind nicht selten (Treacy et al 1963). Die Submucosa kann durch Kollageneinlagerungen verdickt sein, die Muscularis mucosae aber bleibt unverändert. Die Mucosa der caudalen Ösophagushälfte zeigt oft chronisch inflammatorische Alterationen, die zu Ulzera und Strikturen führen können. Diese entzündlichen Läsionen der Schleimhaut werden von den meisten Autoren einer chronischen Refluxösophagitis zugeschrieben (D'Angelo et al 1969, Treacy et al 1963). Während eine Atrophie der glatten Muskulatur in 74 % der Fälle in einer Studie von D'Angelo et al (1969) bestand, wurde eine chronische Entzündung der Mucosa nur in 40 % der Fälle beobachtet.

2.9.3. Befunde in der radiologischen Untersuchung

Eine Darstellung der pathologischen Veränderungen in der röntgenologischen Untersuchung des Ösophagus (Kontrastmittelschluck) liefert die Studie von Hale und Schatzki 1944:
Die Passage des Kontrastmittels durch den Ösophagus ist verzögert, der Ösophagus scheint sich nur unter

dem Einfluß der Schwerkraft zu leeren. Die peristaltischen Kontraktionen sind nur schwach oder fehlen ganz. Nach der Boluspassage kollabiert der Ösophagus normalerweise, der von PSS befallene Ösophagus bleibt dagegen offen. Außerdem ist die Selbstreinigung des tubulären Ösophagus gestört: die Mucosa bleibt von einer Bariumsuspension bedeckt. Als ein weiteres Symptom der gestörten Motilität wird die Anwesenheit von Luft im Ösophagus gewertet. Sehr charakteristisch für PSS ist das Bild eines dilatierten und luftgefüllten Ösophagus mit scharfen Konturen, die durch das an der Mucosa verbliebene Kontrastmittel bedingt sind.

2.9.4. Befunde in der manometrischen Untersuchung

Die Störungen in der Ösophagusmotorik werden vor allem bei intraluminalen Druckmessungen deutlich. Da bei PSS die glatte Muskulatur atrophiert, nicht aber die quergestreifte, sind die Veränderungen fast immer in den unteren zwei Dritteln des Ösophagus zu finden (Garrett et al 1971, Saladin et al 1966, Stevens et al 1964). Die Amplituden der peristaltischen Kontraktionen werden bei fortschreitender Erkrankung immer schwächer, bis überhaupt keine propulsive Peristaltik mehr beobachtet werden kann (Atkinson & Summerling 1966, Weihrauch 1975, Kaufmann et al 1968, Garrett et al 1971). Atkinson & Summerling (1966) konstatieren, daß eine koordinierte Peristaltik bestehen bleibt, bis die Kontraktionsamplituden ganz verschwinden (siehe Abb. 2).

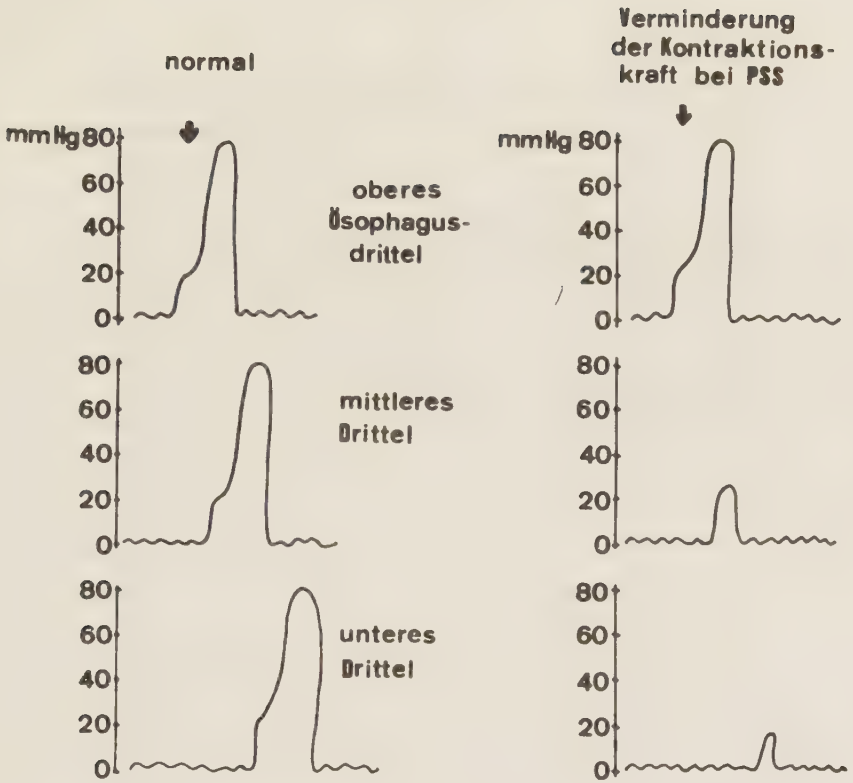

Abb. 2: (modifiziert nach Cohen 1979)
Ösophageale Peristaltik nach Schlucken (↑) bei Normalpersonen und bei PSS-Patienten mit Ösophagusbefall.
Die normale peristaltische Welle ist eine einzelne Kontraktion von etwa 80 mm Hg. Die Welle läuft progressiv vom oberen bis zum unteren Ösophagusdrittel. Bei Ösophagusbefall durch PSS handelt es sich um eine Welle mit normaler Peristaltik, aber mit vermindertem Druck in den unteren zwei Ösophagusdritteln.

Außerdem ist bei PSS häufig der Tonus des unteren Ösophagussphinkters vermindert. Atkinson & Summerling (1966) konnten bei 9 von 17 Patienten überhaupt keine Zone erhöhten Drucks am ösophagogastralen Übergang mehr feststellen. Allerdings findet sich eine Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters bei PSS seltener als die Störungen der Ösophagusmotorik. In der Studie von Atkinson & Summerling (1966) konnten bei 14 der 17 PSS-Patienten keinerlei peristaltische Kontraktionen gemessen werden.

III Patienten und Methodik

1. Patienten

Es wurden insgesamt 88 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München untersucht. Bezüglich der Diagnose ergaben sich 3 Gruppen:

Gruppe 1: Bei 64 Patienten wurde die Diagnose PSS gestellt. Das weibliche Geschlecht war deutlich häufiger betroffen: 54 Patienten dieser Gruppe waren Frauen (84 %) und nur 10 davon Männer (16 %). Somit ergab sich eine Geschlechtsverteilung von 1:5. Der Altersgipfel lag bei 50 Jahren.
Alle 64 Patienten wurden nach dem Schema der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung ADF klassifiziert (siehe II 2.4.). 13 Patienten hatten eine Akrosklerodermie (Typ I), 47 eine proximal aszendierende Sklerodermie (Typ II) und 4 eine Stammsklerodermie (Typ III). Bei 31 Patienten war die Erkrankung entzündlich (a), bei 33 nicht-entzündlich (b).

Gruppe 2: 16 Patienten hatten eine zirkumskripte Sklerodermie. Darunter waren 9 Frauen (56 %) und 7 Männer (44 %). Das durchschnittliche Alter betrug 40 Jahre.

Gruppe 3: Bei 8 Patienten bestand ein Verdacht auf PSS, der sich aber nicht bestätigen ließ. Nach eingehender Untersuchung fand sich bei 5 von diesen 8 Patienten kein pathologischer Befund. 2 Patienten hatten eine Dupuytren'sche Kontraktur, und bei einer Patientin wurde ein Morbus Raynaud diagnostiziert. Geschlechtsverteilung: 5 Frauen (62,5 %) und 3 Männer (37,5 %). Durchschnittsalter : 43 Jahre.

Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der Patienten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Patientenzahl	64	16	8
Geschlecht			
♀	84 %	56 %	62,5 %
♂	16 %	44 %	37,5 %
mittleres Alter	50 J	40 J	43 J

Tab. 1: In Gruppe 1 sind die Patienten mit PSS, in Gruppe 2 die Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und in Gruppe 3 die Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS aufgelistet.

2. Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS)

2.1. Ösophaguspassage

Der Patient befindet sich in Rückenlage unter einer über dem Oberkörper in 20 Grad RAO positionierten Gammakamera (siehe Abb. 1).
Tc-99m-DTPA mit einer Radioaktivität von 300 Mikrocurie (10 MBq), gelöst in 15 ml Wasser, werden nach Aufforderung auf einmal geschluckt. Die Passage des radioaktiven Bolus durch den Ösophagus wird von der Großfeldkamera registriert. Die Speicherung der Impulse im Auswertesystem erfolgt mit einem Zeitinkrement von einer Sekunde im allgemeinen über eine Dauer von 40 Sekunden, kann aber beliebig lange fortgesetzt werden, solange auf dem Monitor noch Radioaktivität in der Speiseröhre nachweisbar ist.

Abb. 1: Positionierung des Patienten zur kombinierten ÖFS.
Für die Refluxmessung ist bereits die aufblasbare Abdominalmanschette angelegt. Im Vordergrund ist das Gerät zur Druckerzeugung erkennbar.

Mit einer Region of Interest (ROI), die den gesamten Ösophagus einschließt, wird eine Zeit-Aktivitätskurve erstellt. Der Nullpunkt ist als die maximale Füllung des Ösophagus dargestellt. Bezogen auf diese maximale Füllung werden die folgenden Kurvenpunkte als prozentuale Entleerung des Ösophagus pro Sekunde aufgezeichnet. Die Kurve erreicht ihr Maximum und anschließend ein Plateau, sobald sich der Ösophagus entleert hat. Die Clearancekurve verhält sich also genau spiegelbildlich zur nativen Zeit-Aktivitätskurve (siehe Abb. 2).
Nach der Formel

$$C_t = \frac{I_{max} - I_t}{I_{max}}$$

läßt sich die prozentuale Clearance zum Zeitpunkt t errechnen.

I_{max} = Maximale Impulsrate im Ösophagus
I_t = Ösophagusimpulse zum Zeitpunkt t (sec)
C_t = prozentuale Ösophagusentleerung (Clearance) zum Zeitpunkt t.

Bei Normalpersonen haben nach 10 Sekunden 91 $\pm$ 4,8 % der geschluckten Aktivität den Ösophagus wieder verlassen (Tolin et al 1979). Als Grenzwert diente daher ein 10-sec-Clearancewert von 80 % (Mittelwert minus zweifache Standardabweichung). Bei Clearancewerten unter dieser Grenze muß auf eine Ösophagusmotilitätsstörung geschlossen werden.
Abbildung 3 zeigt die Clearancekurve eines Patienten mit einer entzündlichen Stammsklerodermie (Typ III a).

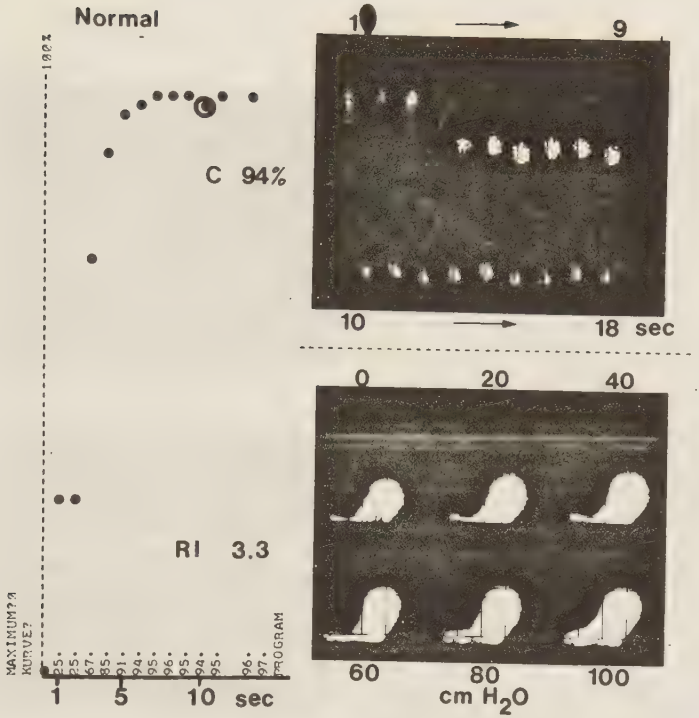

Abb. 2: Normale Clearancekurve und normale Funktion des unteren Ösophagussphinkter.
Links: Normale Clearancekurve. y-Achse: Clearance (%) x-Achse: Zeit (sec)
Nach 10 Sekunden (eingekreister Kurvenpunkt) sind 94 % der radioaktiven Impulse aus dem Ösophagus verschwunden.
Rechts oben: Szintiphotos der Ösophaguspassage Nach 4 Sekunden ist in der Speiseröhre keine Aktivität mehr nachweisbar.
Rechts unten: Refluxprovokation durch stufenweises Aufblasen der Abdominalmanschette bis 100 cm H_2O. Es ist kein gastroösophagealer Reflux erkennbar. Der Refluxindex beträgt 3,3.

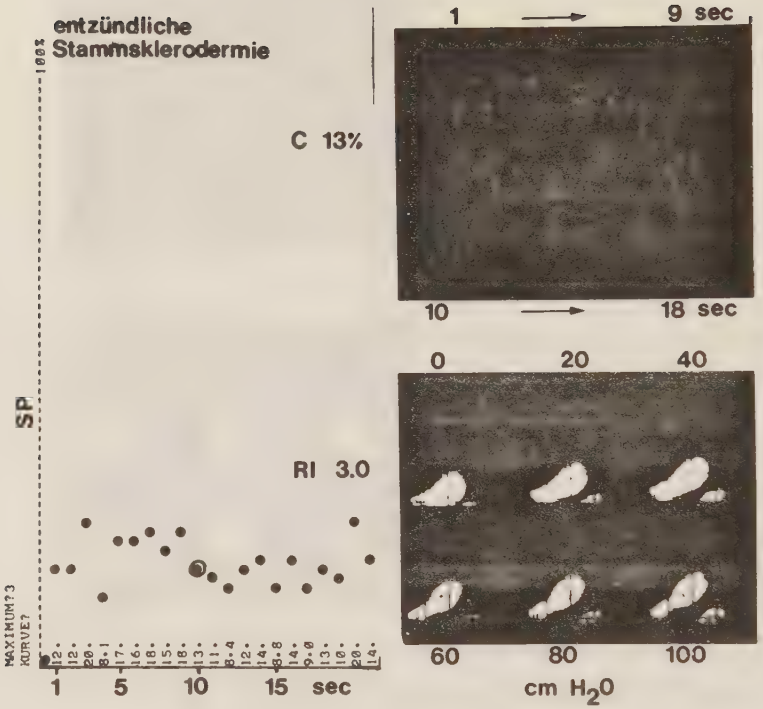

Abb. 3: Pathologische Clearancekurve bei einem Patienten mit entzündlicher Stammsklerodermie. Nach 10 Sekunden haben nur 13 % der Aktivität den Ösophagus verlassen.
Die Refluxprüfung (rechts unten) fällt normal aus. Der Refluxindex beträgt 3,0.

2.2. Gastroösophagealer Reflux

Unmittelbar anschließend an den ersten Untersuchungsschritt trinkt der Patient 300 ml Wasser nach, das mit 0,1 n HCl auf einen pH von 1,5 eingestellt ist. Dadurch soll die radioaktive Substanz vollständig aus dem Ösophagus gespült werden, damit die Refluxprüfung nicht durch die Clearancemessung beeinflußt wird. Nach Anlegen einer 30 cm breiten aufblasbaren Abdominalmanschette wird die Radioaktivitätsverteilung über dem oberen Abdomen und dem Thorax registriert. Die Impulse werden in Blöcken von je 30 Sekunden Dauer auf Magnetband gespeichert. Eine kontrollierte Drucksteigerung durch Aufblasen der Manschette in Schritten von 20 mbar nach jeweils 30 Sekunden bis auf 100 mbar führt zu einer Erhöhung des gastroösophagealen Druckgradienten bis 35 - 40 mm Hg.
Unter Anwendung der ROI-Technik werden die Impulszahlen über Ösophagus, Untergrundregion und Magenfundus pro 30 Sekunden registriert (Abb. 4) und der Refluxindex nach folgender Formel ermittelt:

$$RI = \frac{I_O - I_{UG}}{I_M} \times 100$$

I_O = Impulsrate in der Ösophagusregion
I_{UG} = Impulsrate in der Untergrundregion
I_M = Impulsrate in der Magenregion
RI = prozentualer Refluxindex

Abb. 4: Typische Regions of Interest (ROI) für die Refluxmessung (Ösophagus, Untergrund, Magen)

Der Refluxindex RI gibt also den gastroösophagealen Reflux als Prozentwert der maximalen Impulsrate in der Magenregion wieder. Der RI betrug in einem Normalkollektiv von 35 Personen in einer Studie von Leisner et al (1982) 2,5 $\pm$ 0,5 %. Werte über 5 % kennzeichnen einen pathologischen gastroösophagealen Reflux (Leisner et al 1982).
In Abbildung 2 war ein Normalbefund dargestellt. Abbildung 5 zeigt einen Patienten mit entzündlicher Stammsklerodermie mit gestörter Ösophagusclearance und einem deutlich pathologischen gastroösophagealen Reflux.

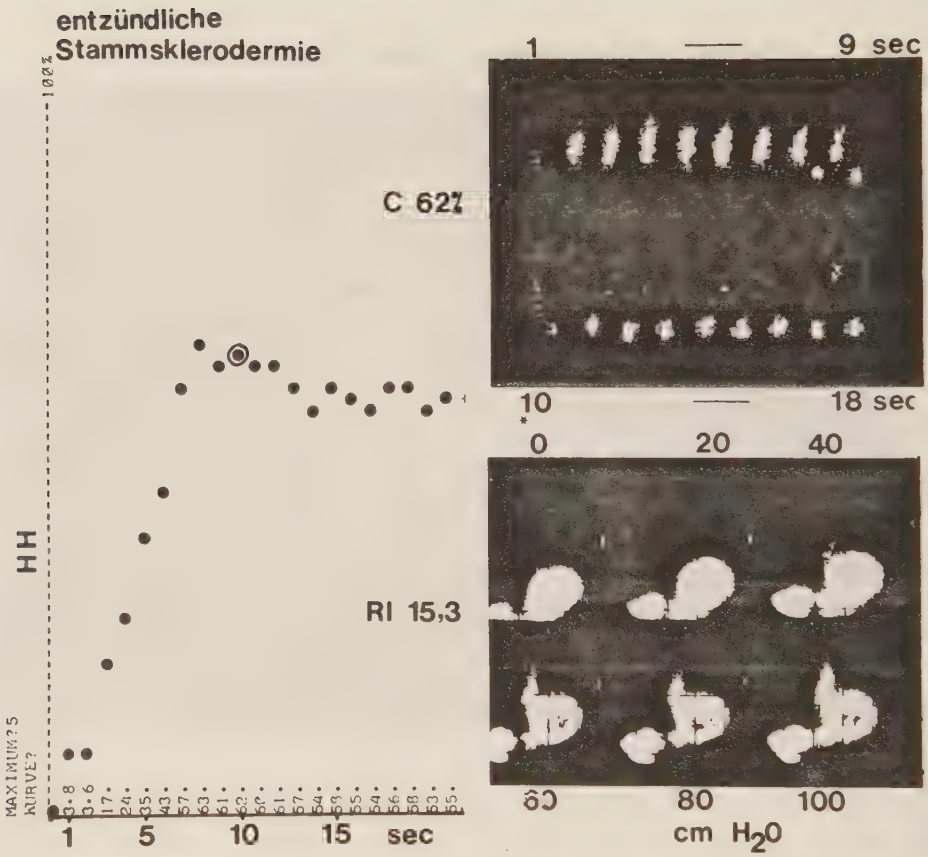

Abb. 5: Pathologische Clearancekurve und pathologischer gastroösophagealer Reflux bei einem Patienten mit entzündlicher Stammsklerodermie.
Links: Pathologische Clearance. 10-sec-Clearancewert: 62 %
Rechts unten: deutlich pathologischer gastroösophagealer Reflux ab Abdominalkompression von 40 cm H_2O. Refluxindex: 15,3.

3. Röntgenuntersuchung des Ösophagus

Bariumösophagogramm
In liegender Position werden mehrere Kontrastmittelschlucke (15 bis 25 ml Bariumsulfatsuspension) auf dem Röntgenschirm beobachtet.
Zur Dokumentation dienen Zielaufnahmen.
Wenn sich der Ösophagus nicht entleert, werden zusätzliche Untersuchungen in aufrechter Position durchgeführt.
Kriterien für eine Störung der Ösophagusmotilität sind:

- Verzögerung der Kontrastmittelpassage
- Verminderung oder Fehlen von peristaltischen Kontraktionen
- Dilatation des Ösophagus
- Anwesenheit von Luft im Ösophagus

4. Ösophagusmanometrie

4.1. Vierpunktmanometrie

Material: Vierpunktsonde, die aus 4 jeweils an den distalen Enden verschlossenen Polyvinylkathetern besteht. Unmittelbar oberhalb des verschlossenen Endes jeder Sonde befindet sich eine Öffnung von 1 mm Durchmesser. In der Höhe sind die Katheteröffnungen jeweils 5 cm voneinander entfernt, wodurch eine gleichzeitige Druckübertragung an 4 verschiedenen Punkten möglich ist. Durchmesser der einzelnen Katheter: innen 1 mm, außen 2 mm.

Der Patient schluckt die Sonde, die dann bis zu einer Markierung von 60 cm nasal vorgeschoben wird. Der Meßkatheter wird an einen Druckwandler (Statham) angeschlossen und mittels eines Perfusors kontinuierlich mit Wasser durchspült (2 ml/min).
In 3 bis 4 cm Abschnitten wird die Sonde herausgezogen. Bei jedem Abschnitt erfolgt die Messung des intraluminalen Drucks nach jeweils 5 Schluckakten und nach manueller Abdominalkompression (ca. 20 mm Hg) als Refluxprovokation. Gemessen wird bis zu einer Markierung 20 cm nasal.

4.2. Durchzugsmanometrie

Material: Am aboralen Ende verschlossene Sonde, die 10 cm oberhalb des aboralen Endes ein Metallzwischenstück mit 4 Bohrungen enthält. Durchmesser: innen 4 mm, außen 5 mm.

Nach dem Schlucken der Sonde wird diese an den Druckwandler (Statham) angeschlossen. Der Katheter wird jetzt 5 ml/min mit Wasser perfundiert.
Durch schrittweises Zurückziehen der Sonde wird der untere Ösophagussphinkter lokalisiert. Danach wird die Sonde wieder in den Magenfundus vorgeschoben. Nach tiefer Inspiration in endexspiratorischem Atemstillstand erfolgt ein maschinelles Zurückziehen des Katheters (5 mm/sec) durch die Kardia und die Messung des Ruhedrucks im unteren Ösophagussphinkter. Nach mindestens 5 Ruhedurchzügen wird der Ruhedruck im unteren Ösophagussphinkter als Mittelwert errechnet.
Normalwert: 13,13 $\pm$ 3,03 mm Hg.

Pentagastrintest:
Nach intravenöser Injektion von Pentagastrin (0,6 µg/kg Körpergewicht) erfolgen wieder 5 Durchzüge (jeweils nach 1, 3, 6, 10, 15 min). Der Druck im unteren Ösophagussphinkter nach Stimulation mit Pentagastrin sollte mindestens das Doppelte des Ruhedrucks betragen.

Alle Manometrieuntersuchungen wurden in der chirurgischen Klinik und Poliklinik (Prof. Dr. Heberer) im Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilian-Universität München durchgeführt. Laborleiter: Prof. Dr. Witte, Dr. Wirsching.

5. Untersuchung der Lunge

Alle 64 Patienten mit PSS und alle Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und nicht bestätigtem Verdacht auf Sklerodermie wurden untersucht. Durchgeführt wurden

a) eine klinische Untersuchung (Anamnese, Auskultation, Perkussion)
b) eine Röntgenaufnahme des Thorax
c) eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie)

Bezüglich der Lungenfunktion wurde zusätzlich eine Einteilung pathologischer Befunde in drei Schweregrade (+, ++, +++) vorgenommen (König et al 1983).

Ein sicherer Lungenbefall wurde diagnostiziert, wenn

- sowohl in der Röntgenuntersuchung als auch in der Lungenfunktionsprüfung pathologische Befunde vorlagen
- im Röntgenbild noch keine Fibrosezeichen sichtbar waren, aber die Lungenfunktionsprüfung einen pathologischen Befund mindestens vom Schweregrad 2 (++) ergab.

Ein fraglicher Lungenbefall wurde angenommen, wenn

- röntgenologisch keine Fibrosezeichen vorlagen, aber die Lungenfunktionsprüfung einen pathologischen Befund vom Schweregrad 1 (+) ergab
- die Lungenfunktionsprüfung normal ausfiel, aber im Röntgenbild diskrete Fibrosezeichen sichtbar waren.

Die Lungenfunktionsprüfung wurde in der pneumonologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität München unter Leitung von Herrn Prof. Fruhmann von Herrn Dr. König durchgeführt.

6. Untersuchung des Herzens

60 PSS-Patienten und alle Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie oder nicht bestätigtem Verdacht auf PSS wurden kardiologisch untersucht. Folgende Verfahren wurden verwendet:

a) Klinische Untersuchung des Herzens (Auskultation, Perkussion)
b) Röntgenaufnahme des Thorax
c) EKG
d) Ultraschallkardiogramm (UKG)

Als Kriterien für die Diagnose "sichere Herzbeteiligung" wurden angenommen:

a) UKG: Septumhypertrophie, Perikarderguß, verzögerte frühdiastolische Erschlaffungsphase
b) EKG: Niedervoltage und Erregungsrückbildungsstörungen
c) EKG: Niedervoltage oder Erregungsrückbildungsstörungen, aber zusätzlich Vergrößerung des Herzschattens im Röntgenbild.

Eine wahrscheinliche Herzbeteiligung wurde diagnostiziert, wenn im EKG nur Niedervoltage oder Erregungsrückbildungsstörungen zu sehen waren.

7. Untersuchung der Nieren

Zur Untersuchung der Nierenfunktionen wurde bei allen Patienten die Bestimmung der Creatinin-Clearance durchgeführt.

8. Statistische Methoden

8.1. Erläuterung der Begriffe Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit

Um über die Aussagekraft bestimmter Untersuchungsmethoden präzise Aussagen machen zu können, wurden die Begriffe Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit in die medizinische Statistik eingeführt (Ramm & Hofmann 1982). Wir versuchten, anhand dieser Größen die diagnostische Wertigkeit von ÖFS, Röntgenuntersuchung und Ösophagusmanometrie zu vergleichen.

Unter Sensitivität wird die Fähigkeit eines Diagnoseverfahrens verstanden, aus einem Kollektiv kranker und gesunder Personen alle Kranken herauszufiltern. Ein Test ist also hochsensitiv, wenn er keine falsch negativen Ergebnisse liefert.
Die Sensitivität einer Methode wird berechnet als:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{\text{richtig positive + falsch negative}}$$

Die Spezifität eines Tests bestimmt die Fähigkeit, alle gesunden Personen von den Kranken zu unterscheiden. Ein Test ist spezifisch, wenn er möglichst wenig falsch positive Ergebnisse hervorbringt.
Die Spezifität wird normalerweise an einem Kontrollkollektiv gesunder Probanden geprüft. Um gesunde Personen nicht der Strahlenbelastung einer nuklearmedizinischen Untersuchung auszusetzen, faßten wir die Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie, bei der ja kein Befall viszeraler Organe beobachtet wird

und die Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS zu einem Kontrollkollektiv zusammen. Außerdem gingen in die Berechnung der Spezifität diejenigen PSS-Patienten mit ein, bei denen mindestens zwei der drei Ösophagusuntersuchungen normal ausfielen.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative Ergebnisse}}{\text{richtig negative + falsch positive}}$$

Die Treffsicherheit einer Methode schließt Sensitivität und Spezifität mit ein. Ein Test ist treffsicher, wenn er möglichst viele richtig positive und richtig negative Ergebnisse liefert.

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{richtig positive + richtig negative}}{\text{Gesamtzahl der Patienten}}$$

8.2. Wilcoxon-Rang-Test (U-Test)

Dieser Test dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Werten (Ramm & Hofmann 1982). Er wurde in dieser Untersuchung zur Unterscheidung der 10-sec-Clearancewerte bei PSS-Patienten und Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie oder nicht bestätigtem Verdacht auf PSS verwendet (siehe IV 1.1.3.).

IV Ergebnisse

1. Untersuchung des Ösophagus

1.1. Ösophaguspassage

1.1.1. PSS

Bei allen 64 PSS-Patienten wurde die Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS) durchgeführt. Hierbei ließ sich bei 55 Patienten (86 %) eine gestörte Selbstreinigung des tubulären Ösophagus nachweisen. Während beim gesunden Ösophagus 10 Sekunden nach dem Schluckakt mindestens 80 % der radioaktiven Impulse aus der Speiseröhre verschwunden sind, betrug der mittlere 10-sec-Clearancewert für diese 55 Patienten nur 25 $\pm$ 20 % ($\bar{x} \pm \sigma$). Bei 9 Patienten fielen die Clearancekurven normal aus.

Teilt man die 55 PSS-Patienten mit szintigraphisch pathologischem Befund in die 3 Typen der PSS ein, so ergaben sich für Typ I (n = 13) bei 9 Patienten (69 %) und für Typ II (n = 47) bei 42 Patienten (89 %) pathologische Werte.
Die 4 Patienten mit einer Typ III Sklerodermie hatten alle einen pathologischen 10-sec-Clearancewert.

Nur 30 der 64 PSS-Patienten klagten über Dysphagie. Bei jedem dieser 30 Patienten ließ sich szintigraphisch eine Störung der Ösophagusmotilität nachweisen.

Bei 58 Patienten wurde der Ösophagus röntgenologisch mittels Kontrastmittelschluck untersucht. Hierbei wurde nur bei 32 Patienten eine verminderte ösophageale Motorik festgestellt.

Die Ergebnisse der Ösophagusmanometrie lagen bei 45 PSS-Patienten vor. In 73 % der Fälle (32 Patienten) zeigten sich reduzierte Kontraktionsamplituden und eine Verringerung der Ösophagusperistaltik.
Abbildung 1 vergleicht die Ergebnisse der drei Untersuchungsmethoden. Die Beziehung zwischen der Häufigkeit des Ösophagusbefalls in den verschiedenen Verfahren und der klinischen Klassifizierung geht aus Tabelle 1 hervor.

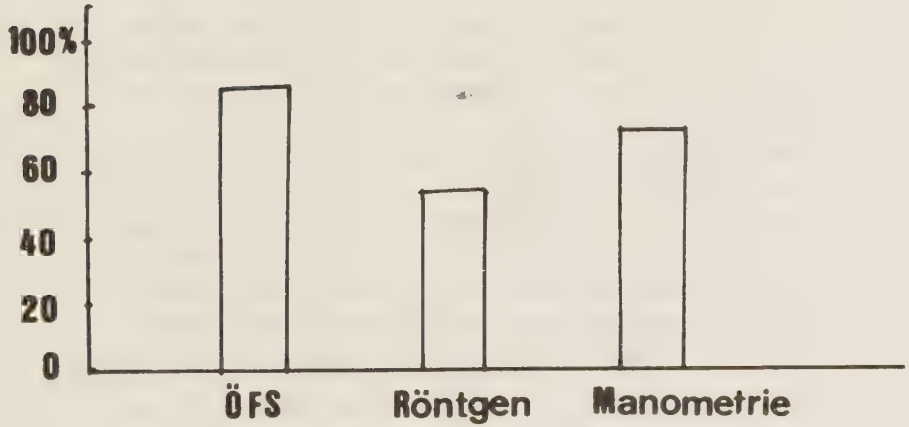

Abb. 1: Häufigkeit des Ösophagusbefalls bei PSS. Vergleich zwischen ÖFS, Manometrie und Röntgen (n = 64).

	Typ I n = 13	Typ II n = 47	Typ III n = 4	Gesamt n = 64
pathologischer Befund (%)				
ÖFS Passage	69 %	89 %	4/4	86 %
Röntgen	33 %	60 %	2/3	55 %
Manometrie	44 %	81 %	3/4	73 %

Tab. 1: Häufigkeit des Ösophagusbefalls in den 3 Untersuchungsmethoden und ihr Bezug zur klinischen Klassifizierung

Von den 9 Patienten, die bei szintigraphischer Untersuchung eine normale Clearancekurve aufwiesen, gehörten 7 zur Gruppe der nicht-entzündlichen Sklerodermie; nur 2 Patienten zeigten mehr als 3 Entzündungsparameter im Blut. Keiner dieser 9 Patienten klagte über Dysphagie.
Röntgenologisch ergab sich bei 8 der 9 Patienten ein Normalbefund; ein Patient war nicht geröntgt worden. Die Ösophagusmanometrie fiel bei 4 Patienten normal aus. In einem Fall wurde manometrisch eine gestörte Ösophagusmotorik festgestellt. Dieser Patient war jedoch szintigraphisch und röntgenologisch unauffällig. In den übrigen 4 Fällen lag keine Manometrie vor.

Tab. 2:

Auflistung der diskrepanten Befunde in den einzelnen Untersuchungsverfahren

	ÖFS (Passage)	Röntgen	Manometrie
Nr. 1	pos.	neg.	pos.
2	pos.	neg.	pos.
3	pos.	pos.	neg.
4	pos.	neg.	pos.
5	pos.	neg.	neg.
6	pos.	pos.	neg.
7	pos.	neg.	neg.
8	pos.	neg.	pos.
9	pos.	neg.	pos.
10	pos.	neg.	pos.
11	pos.	neg.	pos.
12	pos.	neg.	pos.
13	pos.	neg.	neg.
14	pos.	neg.	pos.
15	pos.	neg.	pos.
16	pos.	neg.	pos.
17	pos.	neg.	pos.
18	neg.	neg.	pos.

pos. = pathologischer Befund
neg. = Normalbefund

44 PSS-Patienten wurden mit allen 3 Verfahren untersucht. Da sich in der ÖFS mehr pathologische Befunde ergaben als in Röntgen und Manometrie, wollten wir prüfen, ob dies an einer mangelnden Spezifität der ÖFS liegen könnte. In 26 Fällen stimmten die Ergebnisse von ÖFS, Röntgen und Manometrie überein. Die Analyse der 18 diskrepanten Befunde soll eine Bestimmung der Treffsicherheit der einzelnen Funktionsprüfungen ermöglichen. Da hierfür kein anerkanntes Referenzverfahen besteht, testeten wir jeweils eine Untersuchungsmethode gegen die beiden anderen auf folgende Weise:

Das Ergebnis der Methode A galt als
richtig positiv, wenn B oder C positiv waren,
richtig negativ, wenn B oder C negativ waren,
falsch positiv, wenn B und C negativ waren,
falsch negativ, wenn B und C positiv waren.

Wenn also z.B. ÖFS und Manometrie pathologisch ausfielen, die Röntgenuntersuchung aber unauffällig war, so galt das Ergebnis der Röntgenuntersuchung als falsch negativ.

Eine Auflistung der 18 diskrepanten Befunde erfolgt in Tabelle 2.

In 6 Fällen waren die Ergebnisse von ÖFS und Manometrie unterschiedlich. Davon stehen in 2 Fällen (Nr. 3 und 6) pathologische Befunde in ÖFS und Röntgen einem Normalbefund in der Manometrie gegenüber. In 3 Fällen (Nr. 5, 7 und 13) ergab die ÖFS einen pathologischen Wert, während Röntgen und Manometrie normale Ergebnisse zeigten. Auf diese 3 Patienten wird in der Diskussion noch näher eingegangen. Bei einem Patienten (Nr. 18) schließlich widerspricht das pathologische Ergebnis der Manometrie den normalen Befunden in ÖFS und Röntgen.
Nach der Prüfung jeweils einer Untersuchungsmethode gegen die beiden anderen wurde am Kollektiv der 44 PSS-Patienten, die szintigraphisch, röntgenologisch und manometrisch untersucht waren, die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der einzelnen Methoden berechnet. Eine Erläuterung dieser Begriffe erfolgte in III 8.1..

Für die ÖFS ergab sich eine Sensitivität von 100 %, da kein falsch negativer Befund vorlag. Die Sensitivität der Röntgenuntersuchung lag bei 67 %, die der Manometrie bei 94 %.
Bezüglich der Spezifität errechneten wir für ÖFS und Manometrie jeweils 80 %, für die Röntgenuntersuchung 100 %, da röntgenologisch kein falsch positiver Befund vorlag. Darauf wird in der Diskussion noch näher eingegangen (siehe V 2.1.).
In der Prüfung auf Treffsicherheit erreichte die ÖFS 94 %, d.h. daß nur 6 % entweder falsch positive oder falsch negative Befunde zu erwarten sind.

Für die Röntgenuntersuchung ergaben sich 75 %, für die Manometrie 90 % Treffsicherheit.
In Tabelle 3 sind diese Ergebnisse nochmals zusammengestellt.

	ÖFS (Passage)	Röntgen	Manometrie
Sensitivität	100 %	67 %	94 %
Spezifität	80 %	100 %	80 %
Treffsicherheit	94 %	75 %	90 %

Tab. 3: Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit von ÖFS, Röntgen und Manometrie

1.1.2. Zirkumskripte Sklerodermie und andere Diagnosen (Gruppe 2 und 3)

a) Zirkumskripte Sklerodermie
Alle 16 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie wurden szintigraphisch untersucht. Bei 14 (87,5 %) war der 10-sec-Clearancewert normal, bei 2 Patienten grenzwertig. Ein Manometriebefund lag nur bei einer Patientin vor, da diese für den Patienten unangenehme Untersuchungsmethode den meisten Patienten nicht zugemutet werden konnte oder von diesen verweigert wurde. Dieser Manometriebefund war grenzwertig pathologisch. Es handelte sich dabei um einen der beiden Patienten, bei dem sich auch szintigraphisch ein grenzwertiger Befund ergab. Eine Röntgenuntersuchung des Ösophagus wurde bei 12 der 16 Patienten durchgeführt, wobei alle 12 Befunde unauffällig waren.

b) Nicht bestätigter Verdacht auf PSS
Die 8 Patienten der Gruppe 3 mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS (5 Patienten gesund, 2 Dupuytren'sche Kontraktur, 1 Morbus Raynaud) wurden alle szintigraphisch und röntgenologisch untersucht. Weder in der ÖFS noch im Ösophagusbreischluck zeigte sich ein pathologischer Befund.
Bei 5 der 8 Patienten wurde die Ösophagusmanometrie durchgeführt. Dabei ergab sich für die beiden Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur ein "für PSS typischer Befund", was als falsch positives Resultat gewertet wurde, da alle anderen Untersuchungen bei den beiden Patienten normal ausfielen. Die übrigen 3 Manometriebefunde waren unauffällig.

1.1.3. Vergleich der Clearancekurven

Als Kontrollkollektiv dienten die Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und die Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf Sklerodermie.
Verglichen wurde der Mittelwert der 10-sec-Clearancewerte der Kontrollgruppe (n = 24) mit dem der PSS-Patienten (n = 64).
Die Mittelwerte mit Standardabweichung betragen
32 ± 29 % bei den PSS-Patienten und
$89 \pm 4{,}8$ % beim Kontrollkollektiv.
Zur Signifikanzprüfung wurde der Wilcoxon-Rang-Test für unverbundene Stichproben verwendet (siehe III 8.2.). Demnach ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0{,}005$).
Einen Vergleich zwischen den zwei durchschnittlichen Clearancekurven zeigt Abbildung 2.

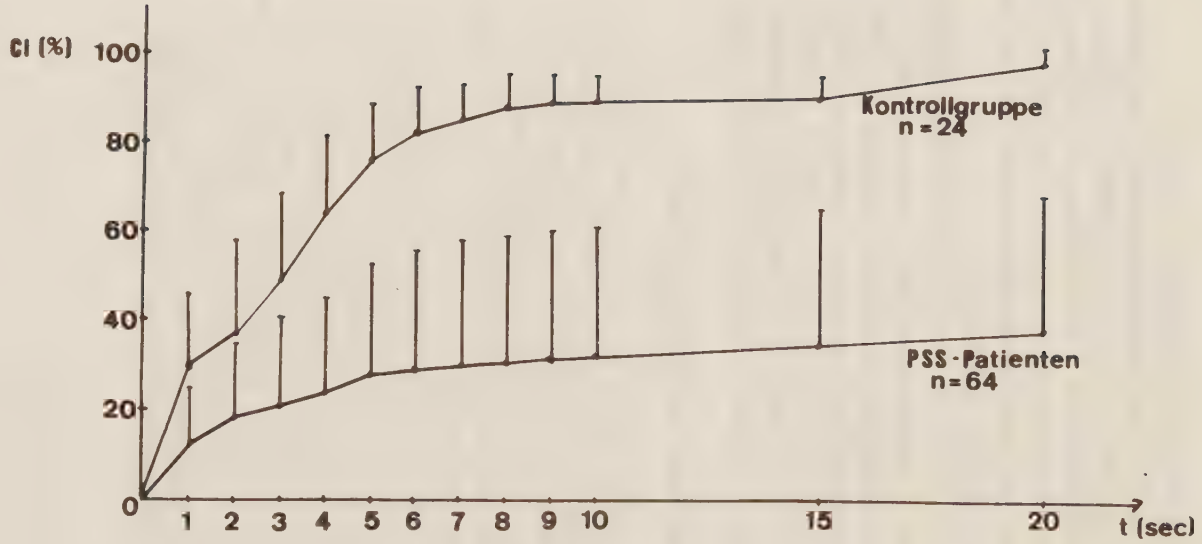

Abb. 2: Vergleich der durchschnittlichen Clearancekurven
x - Achse: Zeit (sec)
y - Achse: Clearance (%)
Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert $\pm$ einfache Standardabweichung.

1.1.4. Vergleich des Ösophagusbefalls hinsichtlich der klinischen Klassifizierung

Die ÖFS ist das einzige Untersuchungsverfahren, das eine quantitative Aussage über das Ausmaß der motorischen Störung des Ösophagus erlaubt. Deshalb versuchten wir, anhand dieser Methode festzustellen, ob das Ausmaß des Ösophagusbefalls mit der Schwere der Erkrankung zunimmt. Dafür wurden die mittleren 10-sec-Clearancewerte für jeden Typ (I bis III) der Erkrankung berechnet. Die mittleren 10-sec-Clearancewerte sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

	Typ I (n=13)	Typ II (n=47)	Typ III (n=4)
mittlerer 10-sec-Clearancewert (%) ± SEM	48 % ± 10 %	34 % ± 4 %	28 % ± 12 %

Tab. 4: Mittlere 10-sec-Clearancewerte ± SEM (standard error of the mean) bei den verschiedenen PSS-Typen
Signifikanzprüfung nach dem Wilcoxon-Rang-Test: $p < 0{,}005$

Zudem untersuchten wir, ob bei den entzündlichen Sklerodermieformen eine stärkere Beeinträchtigung der Ösophagusmotorik bestand. In Abbildung 3 sind die 10-sec-Clearancewerte der entzündlichen Sklerodermieformen den nicht-entzündlichen gegenübergestellt.

1.2. Gastroösophagealer Reflux

Alle Patienten unterzogen sich einer szintigraphischen Prüfung auf gastroösophagealen Reflux.

1.2.1. PSS-Patienten

Von den 64 PSS-Patienten zeigten insgesamt 40 (63 %) einen pathologisch erhöhten Refluxindex. Bezüglich der verschiedenen Sklerodermietypen ergaben sich folgende Häufigkeiten für einen pathologischen gastroösophagealen Reflux:

Typ I 62 %
Typ II 66 %
Typ III 25 % (1/4)

Manometrisch wurde eine verschmälerte oder verminderte Hochdruckzone am ösophagogastralen Übergang nur bei 47 % der PSS-Patienten gefunden.

1.2.2. Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und anderen Diagnosen

In der Gruppe der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie bestand szintigraphisch bei 3 Patienten (18 %) ein grenzwertiger Refluxindex.

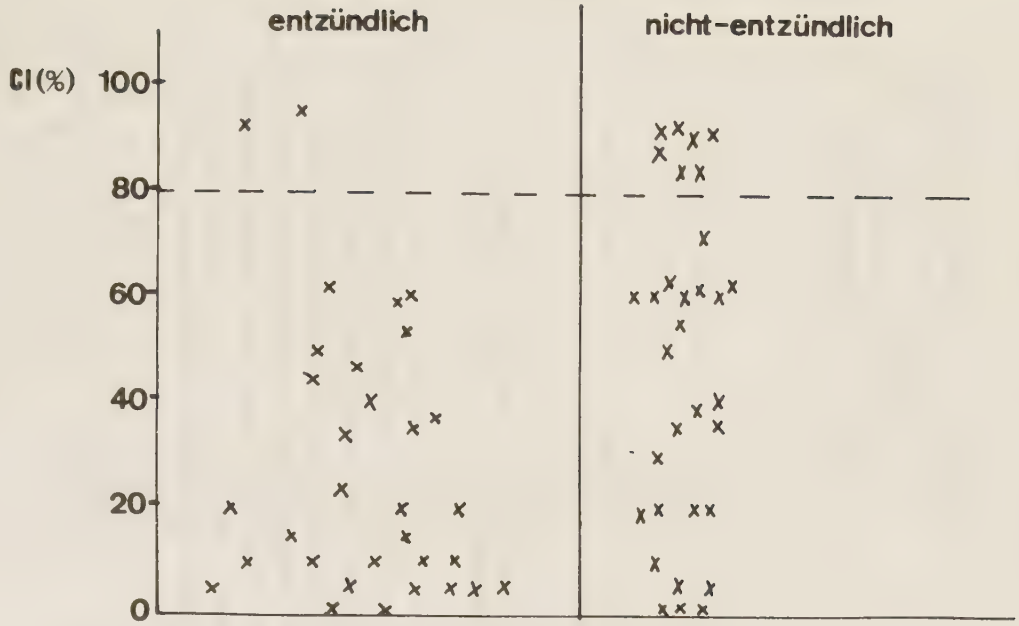

Abb. 3: 10-sec-Clearancewerte bei entzündlichen (n = 31) und nicht-entzündlichen (n = 33) Sklerodermieformen.
y-Achse: 10-sec-Clearancewerte Cl (%).
Über Cl 80 % beginnt der Normalbereich.

Leider stimmte keiner der 3 Patienten mit grenzwertigem Refluxindex einer manometrischen Untersuchung zu, sodaß wir diese Ergebnisse der ÖFS nicht überprüfen konnten.
Bei keinem der Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS wurde ein pathologischer Reflux festgestellt.

Tabelle 5 faßt diese Resultate nochmals zusammen.

	pathologischer Reflux	
Gruppe 1 PSS	ÖFS	Manometrie
	63 %	47 %
Gruppe 2 zirk. Sklerodermie	18 %	
Gruppe 3 andere Diagnosen	0	

Tab. 5: Gastroösophagealer Reflux

1.2.3. Relation zwischen gestörter Ösophagusclearance und pathologischem Reflux

Bei 37 (58 %) der 64 PSS-Patienten bestand sowohl eine gestörte Ösophagusclearance als auch ein pathologischer gastroösophagealer Reflux. Nur 3 Patienten (5 %) hatten einen pathologischen Reflux ohne Störung der Ösophaguspassage, während bei 18 Patienten (28 %) die Clearancekurven pathologisch ausfielen, der Refluxindex aber normal war. 6 Patienten (9 %) zeigten normale Befunde in beiden Funktionsprüfungen. Abbildung 4 verdeutlicht diese Ergebnisse.

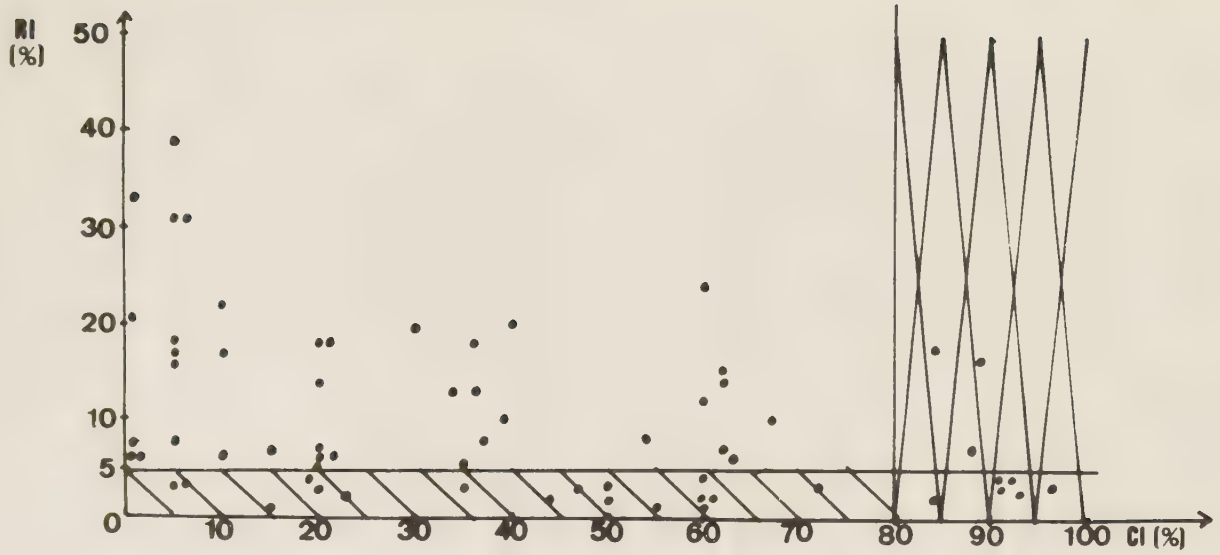

Abb. 4: Relation zwischen ösophagealer Clearance und Refluxindex bei 64 PSS-Patienten
x - Achse: 10-sec-Clearancewert (Clearance 10 sec nach Schluck) (%)
y - Achse: Refluxindex (%)
/////// Normalbereich - Reflux
XXXXXXX Normalbereich - Passage

2. Untersuchung anderer Organe

2.1. Untersuchung der Lunge

Sämtliche Patienten wurden untersucht.
Durchgeführt wurden
a) Klinische Untersuchung
b) Röntgenaufnahme des Thorax
c) Lungenfunktionsprüfung
(siehe III 4)

2.1.1. PSS-Patienten

Nach den in III 4. genannten Kriterien ergab sich bei 28 der 64 PSS-Patienten (44 %) ein sicherer und bei 8 Patienten (12 %) ein wahrscheinlicher Lungenbefall durch PSS. Bei 28 Patienten (44 %) fielen sowohl die Lungenfunktionsprüfung als auch die Röntgenuntersuchung normal aus.

a) Sichere Lungenbeteiligung

Von den 28 Fällen mit sicherer Lungenbeteiligung waren 26 sowohl röntgenologisch als auch in der Spirometrie pathologisch. 2 Patienten waren röntgenologisch unauffällig, hatten jedoch in der Lungenfunktionsprüfung einen pathologischen Befund vom Schweregrad 2 (++) und wurden somit in die Gruppe mit sicherer Lungenbeteiligung eingestuft.

b) Fragliche Lungenbeteiligung

Bei 8 Patienten wurde eine fragliche Lungenbeteiligung diagnostiziert. Davon waren 6 Patienten röntgenologisch unauffällig, wiesen aber in der Lungenfunktionsprüfung einen pathologischen Befund vom Schweregrad 1 (+) auf. Bei den übrigen 2 Patienten waren im Röntgen-Thoraxbild diskrete Fibrosezeichen sichtbar, die Spirometrie fiel jedoch normal aus.

c) Keine Lungenbeteiligung

28 Patienten waren röntgenologisch unauffällig und hatten auch in der Lungenfunktionsprüfung Normalbefunde.

Die Beziehung zwischen der klinischen Klassifizierung und der Häufigkeit des Lungenbefalls zeigt Tabelle 6.

Lungenbefall	Typ I (n=13)	Typ II (n=47)	Typ III (n=4)	Gesamt (n=64)
sicher	3 (23%)	23 (49%)	2/4	28 (44%)
fraglich	1 (8%)	6 (13%)	1/4	8 (12%)
kein Lungenbefall	9 (69%)	18 (38%)	1/4	28 (44%)

Tab. 6: Häufigkeit des Lungenbefalls bei den verschiedenen PSS-Typen

2.1.2. Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS

Bei keinem der Patienten der Gruppe 2 und 3 (zirkumskripte Sklerodermie und andere Diagnosen) wurde ein sicher pathologischer Lungenbefund festgestellt. Allerdings fiel die Lungenfunktionsprüfung bei 2 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie pathologisch aus (Schweregrad 1). Darunter war auch die Patientin, bei der in ÖFS und Ösophagusmanometrie eine fragliche Störung der Ösophagusmotilität vermutet wurde (siehe IV 1.2.).
Außerdem ergab die Lungenfunktionsprüfung einen pathologischen Befund bei einer Patientin mit Dupuytren'scher Kontraktur. Röntgenologisch war diese Patientin jedoch unauffällig.

2.1.3. Vergleich der Ergebnisse der ÖFS mit denen der Lungenfunktionsprüfung

Die pathologischen Befunde der Lungenfunktionsprüfung wurden in 3 Schweregrade eingeteilt (König et al 1983). Vergleicht man die Ergebnisse der Spirometrie mit denen der Ösophagusfunktionsszintigraphie (siehe Abbildung 5), so wird deutlich, daß mit Ausnahme einer einzigen Patientin alle Patienten mit pathologischer Lungenfunktion auch eine Ösophagusmotilitätsstörung aufweisen. Auf diese Patientin wird in der Diskussion noch näher eingegangen (siehe V 4.2.3.).
Umgekehrt ergaben sich bei 19 von 64 PSS-Patienten in der ÖFS pathologische Ergebnisse, jedoch in der Lungen-

funktionsprüfung Normalbefunde. Außerdem verdeutlicht Abbildung 5, daß alle Patienten mit einer Lungenfunktionsstörung vom Schweregrad 3 auch eine schwere Ösophagusmotilitätsstörung hatten (10-sec-Clearance-werte 5 bis 35 %).

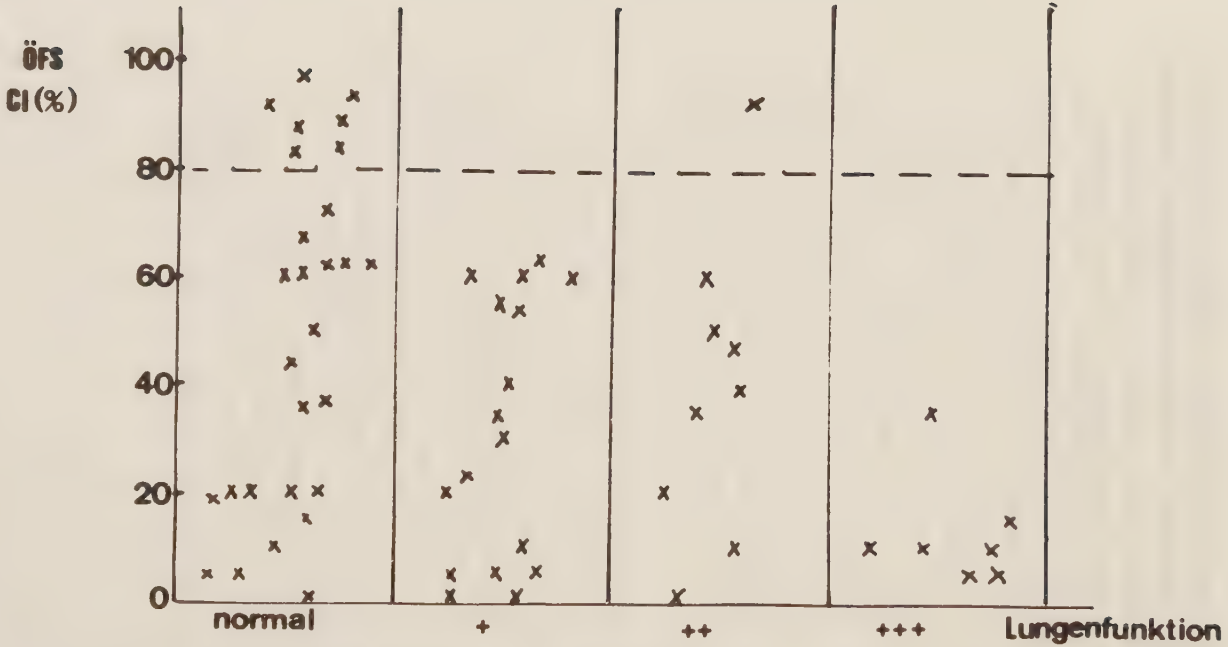

Abb. 5: Vergleich der Ergebnisse der ÖFS mit denen der Lungenfunktionsprüfung.
x-Achse: Lungenfunktion: normal und 3 pathologische Schweregrade (+, ++, +++).
y-Achse: ÖFS: 10-sec-Clearancewerte Cl (%)
Über 80 % beginnt der Normalbereich.

2.2. Untersuchung des Herzens

2.2.1. PSS-Patienten

60 PSS-Patienten wurden kardiologisch untersucht.
Durchgeführt wurden
a) Klinische Untersuchung
b) Röntgenaufnahme des Thorax
c) EKG
d) UKG
Nach den in III 5. genannten Kriterien ergab sich bei 11 PSS-Patienten (18 %) ein sicherer und bei 8 Patienten (13 %) ein wahrscheinlicher Herzbefall. Eine Aufschlüsselung in die verschiedenen PSS-Typen erfolgt in Tabelle 7.

Herzbefall	Typ I (n=11)	Typ II (n=45)	Typ III (n=4)	Gesamt (n=64)
sicher	25%	18%	0/4	18%
fraglich	8%	14%	1/4	13%
kein Herzbefall	67%	68%	3/4	68%

Tab. 7: Herzbefall bei den 3 PSS-Typen

2.2.2. Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und nicht bestätigtem Verdacht auf PSS

Bei den Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und den Patienten mit anderen Diagnosen fielen sämtliche Untersuchungen des Herzens normal aus.

2.3. Untersuchung der Nieren

Bei allen Patienten wurde die Bestimmung der Creatininclearance durchgeführt, jedoch wurde nur bei einer Patientin mit Typ II b Sklerodermie eine schwere Nierenbeteiligung mit maligner Hypertonie diagnostiziert.

3. Häufigkeit des Befalls viszeraler Organe durch PSS

Nach unseren Untersuchungen wird der Ösophagus häufiger von PSS befallen als andere viszerale Organe. Charakteristische Befunde sind eine Störung der Ösophagusmotilität und das Auftreten eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes.
In dieser Untersuchung war eine Verminderung der Ösophaguspassage häufiger nachzuweisen. Aber in ca. 60 % der Fälle fand sich auch ein gastroösophagealer Reflux.
In Tabelle 8 sind nochmals die Häufigkeiten für Ösophagus-, Herz- und Lungenbefall zusammengefaßt. Bei unserer Auswertung könnte sich eine zu große Häufigkeit von Herz- und Lungenbeteiligung ergeben, da die sicher und die fraglich pathologischen Ergebnisse (siehe 2.1., 2.2.) zusammengenommen wurden.

patholog. Befund	Typ I (n=13)	Typ II (n=47)	Typ III (n=4)	Gesamt (n=64)
Ösophagus				
ÖFS Passage	69%	89%	4/4	86%
Röntgen	33%	60%	2/3	55%
Manometrie	44%	81%	3/4	73%
Reflux (ÖFS)	62%	66%	1/4	63%
Lunge	31%	62%	3/4	56%
Herz	33%	32%	1/4	32%
Niere	---	1/47	---	1/64

Tab. 8: Häufigkeit des Befalls viszeraler Organe durch PSS

V Diskussion

1. Diskussion zur Methodik

1.1. Entwicklung der ÖFS

Die ÖFS wurde erstmalig 1972 von Kazem beschrieben. Er bestimmte bei 12 Normalpersonen die Zeit, in der ein gesunder Ösophagus 0,5 - 1 mCi (16-33-MBq) Tc-99m-Pertechnetat in den Magen transportiert. Die Untersuchung wurde am stehenden Patienten durchgeführt. Der Patient wurde aufgefordert, 20 ml Wasser, das 0,5 - 1 mCi 99m-Technetiumpertechnetat enthielt, zu schlucken. Die Passage des radioaktiven Bolus wurde auf dem Monitor der Gammakamera verfolgt, dabei wurden Szintiphotos von den verschiedenen Stadien aufgenommen. Kazem fand heraus, daß für die Passage des Bolus vom Pharynx bis zum unteren Ösophagusdrittel etwa 3 bis 5 sec benötigt werden. Dann kommt es zu einer Verzögerung von ca. 5 sec, bis der Bolus den unteren Ösophagussphinkter passiert hat. Also dauert die Passage eines Bolus durch den Ösophagus vom Pharynx bis zum Mageneingang ca. 10 sec. Bei 20 Patienten mit verschiedenen Graden der Ösophagusobstruktion war diese Passagezeit gegenüber der des Normalkollektivs signifikant verlängert.
Diese Methode wurde in den folgenden Jahren von verschiedenen Autoren modifiziert.
Leisner et al (1978) führten die ÖFS bei operierten Achalasiepatienten durch. Sie wendeten dabei die von Kazem 1972 geschilderte Methode an, erstellten aber zusätzlich Zeitaktivitätskurven in drei Etagen des Ösophagus über elektronisch positionierte Regions of

Interest (ROI). Durch die räumliche Trennung der ROI war es möglich, einen gastroösophagealen Reflux darzustellen. Normalerweise war ein Abfall der Zeit-aktivitätskurve in einer Region von einem Anstieg in der darunterliegenden gefolgt. Eine Umkehr dieses Befundes wies auf einen Reflux hin. Leisner et al (1978) konnten bei 5 Patienten einen gastroösophagealen Reflux nachweisen, bei denen röntgenologisch kein Reflux gefunden wurde. Eine Quantifizierung des gastroösophagealen Refluxes erlaubte diese Methode jedoch nicht.

1.2. Die ÖFS als Methode zur quantitativen Messung des gastroösophagealen Refluxes

Fisher et al beschrieben 1976 ein Verfahren, mit dem eine quantitative Aussage über das Ausmaß eines gastroösophagealen Refluxes möglich war. Diese Methode wurde auch in der vorliegenden Untersuchung zur Refluxmessung verwendet und ist im Kapitel Methodik beschrieben.
Durch die Erstellung von drei ROI über Ösophagus, Ösophagushintergrund und Magen war es möglich, einen Refluxindex (RI) nach der Formel

$$RI = \frac{I_0 - I_B}{I_M} \times 100$$

zu bestimmen. I_0 ist die Impulsrate in der Ösophagusregion, I_B die Impulsrate in einer gleich großen Untergrundregion und I_M die Impulsrate über der Magenfundusregion.

Fisher et al bestimmten in ihrer Studie 1976 den Refluxindex bei 20 Normalpersonen und bei 30 Patienten, bei denen mit dem Säurerefluxtest ein gastroösophagealer Reflux nachgewiesen worden war. Der mittlere RI des Kontrollkollektivs lag mit 2,7 $\pm$ 0,3 % (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) signifikant unter dem der Refluxpatienten (11,7 $\pm$ 1,8 %).

Eine weitere Neuerung im Vergleich zu früheren Studien bestand darin, daß der Patient in liegender Position untersucht wurde, was gerade bei der Messung des gastroösophagealen Refluxes äußerst wichtig ist. In einer Studie von Malmud und Fisher (1980) wurde die Refluxszintimetrie bei 15 Patienten in liegender und stehender Position durchgeführt. Der mittlere RI war in liegender Position um durchschnittlich 7 % höher. Außerdem erfolgte eine Refluxprovokation durch Anlegen einer Bauchmanschette, die stufenweise bis zu 100 mm Hg, entsprechend einem gastroösophagealen Druckgradienten von 35 bis 40 mm Hg, aufgepumpt wurde. Entgegen der Ansicht anderer Autoren (Wienbeck 1979) ist diese Bauchkompression durchaus physiologisch, da solche Werte auch beim Bücken, Husten oder Pressen erreicht werden (Leisner 1981).

Wir führten in dieser Untersuchung die von Fisher et al (1976) beschriebene Methode zur Messung des gastroösophagealen Refluxes durch. Nur kam als Radiopharmazeutikum Tc-99m-DTPA an Stelle von Tc-99m-Schwefelkolloid zur Anwendung, da das Chelat sich gegenüber Schwefelkolloid durch ein wesentlich einfacheres Zubereitungsverfahren auszeichnet. Tc-99m-DTPA ist bei einem pH von 2 in vitro und in vivo stabil. Adsorption

an und Resorption aus dem Magendarmtrakt betragen weniger als 1 % (Chaudhuri 1974). Die physikalische Halbwertszeit von 99m-Tc ist 6 Stunden, die effektive Halbwertszeit 4,8 Stunden (Tolin et al 1979).

1.3. Die ÖFS als Methode zur quantitativen Messung der Ösophaguspassage

Zur Prüfung der Ösophagusmotilität werden meist die Röntgenuntersuchung, der Säureclearancetest oder die Ösophagusmanometrie herangezogen. Keine dieser Methoden liefert jedoch quantitative Ergebnisse. Tolin et al beschrieben 1979 erstmals die quantitative Messung der ösophagealen Clearance mittels der ÖFS. Der Patient befand sich in Rückenlage unter der Gammakamera. 150 Ci (5 MBq) Tc-99m-Schwefelkolloid, gelöst in 15 ml Wasser, wurden nach Aufforderung auf einmal geschluckt.
Die Impulsraten wurden unter der Anwendung einer Region of Interest über dem gesamten Ösophagus mit der Gammakamera registriert und die Impulse im Ösophagus in 1 sec-Intervallen gezählt.
Die ösophageale Clearance wurde ermittelt nach der Formel

$$C_t = \frac{E_{max} - E_t}{E_{max}}$$

C_t ist die prozentuale Ösophagusclearance zur Zeit t, E_{max} die maximale Impulsrate im Ösophagus, E_t die Impulsrate im Ösophagus zur Zeit t.

Bei 15 Normalpersonen ergab sich in der Studie von Tolin et al (1979) die in Abb. 1 dargestellte Clearancekurve.

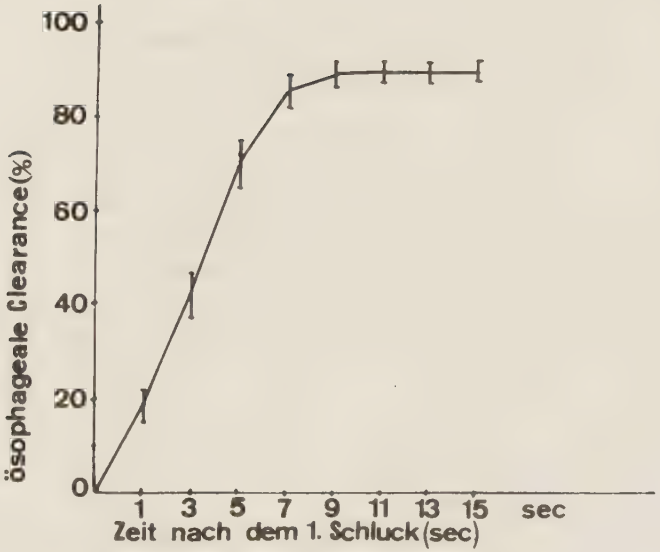

Abb. 1: (modifiziert nach Tolin et al 1979)
Ösophageale Clearance bei 15 Normalpersonen. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert ± standard error of the mean für die Ösophagusclearance.

Nach 10 sec waren 90 % der maximalen Aktivität aus dem Ösophagus verschwunden. Bei Patienten mit manometrisch nachgewiesenen Ösophagusmotilitätsstörungen war die Clearance signifikant vermindert. In einer Studie von Leisner et al (1982) betrug die mittlere Clearance bei 10 Normalpersonen nach 10 sec 91 $\pm$ 4,8 % (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).

In unserer Untersuchung wurde die von Tolin et al (1979) beschriebene Methode zur Messung der Ösophagusclearance durchgeführt. Als "Kontrollkollektiv" dienten die 16 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und die 8 Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS, da es nicht zulässig ist, gesunde Probanden der Strahlenbelastung einer nuklearmedizinischen Untersuchung auszusetzen.
Die mittlere Clearance nach 10 sec betrug hier 89 $\pm$ 4,8 %, was mit den Ergebnissen der Studie von Tolin et al (1979) gut übereinstimmt (mittlere Clearance nach 10 sec 90 %).
Als pathologisch wurden demnach 10-sec-Clearancewerte unter 80 % klassifiziert (Mittelwert minus zweifache Standardabweichung).
Eine Modifizierung der von Tolin et al beschriebenen Methode erfolgte 1981 in einer Studie von Russell et al. Russel et al erstellten drei Regions of Interest über Mund, Pharynx und Magen. Außerdem wurden über dem Ösophagus 3 ROI (proximales, mittleres und distales Drittel) gebildet.
Durch die separate Impulszählung über Mund und Pharynx können artifizielle Verzögerungen der

Passage, die aus einem nicht vollständigem Schluck des radioaktiven Bolus resultieren, ausgeschlossen werden. Außerdem ermöglicht die Bildung von 3 ROI über dem Ösophagus die Darstellung einer koordinierten Ösophagusperistaltik.
Insgesamt steigt jedoch mit der Anzahl der ROI auch die Fehlerquote, weil bei mehreren ROI die einzelne Region weniger Bildelemente enthält, die Impulszahl sich damit verkleinert und der statistische Fehler bei der Zählratenmessung somit größer wird.

1.4. Die kombinierte ÖFS

Wir kombinierten in dieser Untersuchung die szintigraphische Messung der ösophagealen Clearance und des gastroösophagealen Refluxes. Nach dem Schluck von 15 ml Wasser mit 10 MBq Tc-99m-DTPA und der Messung der ösophagealen Clearance wurde der Patient aufgefordert, 300 ml Leitungswasser, das mit 0,1 n HCl auf einen pH von 1,5 eingestellt war, nachzutrinken. Dies sollte sicherstellen, daß die radioaktive Substanz vollständig aus dem Ösophagus gespült wird, und daß auch bei gestörter Selbstreinigung des tubulären Ösophagus die Refluxprüfung nicht durch die Clearancemessung beeinflußt wird. Anschließend erfolgte die Refluxprovokation mit stufenweisem Aufblasen der Bauchmanschette bis auf 100 mbar und die Ermittlung des gastroösophagealen Refluxindex. Somit ließ sich in einem einzigen Untersuchungsgang die ösophageale Clearance prüfen,

der Reflux quantifizieren und die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters beurteilen.
Die Ganzkörperstrahlenbelastung beträgt bei diesem Verfahren (Aktivität 10 MBq) etwa 0,60 mGy (Leisner et al 1981). Tolin et al (1979) geben bei einer Aktivität von ca. 5 MBq eine Ganzkörperbelastung von 0,20 mGy an. Demgegenüber beträgt die Belastung bei einer Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens etwa 2 mGy und bei einer Röntgenkinematographie des Ösophagus ca. 50 bis 100 mGy (Tolin et al 1979). Es handelt sich bei diesen Angaben um Schätzungen, da die Art der Strahlenabgabe von Röntgen und nuklearmedizinischer Untersuchung unterschiedlich ist.

2. Diskussion der Ergebnisse der ÖFS und Vergleich mit anderen Methoden

2.1. Passage

Wir konnten in dieser Untersuchung bei 86 % der 64 PSS-Patienten szintigraphisch eine Störung der Ösophagusmotilität nachweisen. Hierbei waren die 10-sec-Clearancewerte gegenüber denen der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Die 10-sec-Clearancewerte (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) betrugen
$89 \pm 4{,}8$ % beim Kontrollkollektiv (n = 24)
$32 \pm 29{,}0$ % bei den PSS-Patienten (n = 64).

Dies stimmt gut überein mit den Ergebnissen von Tolin et al 1979. Tolin et al untersuchten 15 Normalpersonen, 8 Achalasiepatienten, 5 PSS-Patienten, 10 Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus und 24 Patienten mit symptomatischem gastroösophagealem Reflux. Bemerkenswert sind hier vor allem die Befunde von 5 PSS-Patienten im Vergleich zu unserem Patientengut. Mittlere 10-sec-Clearancewerte waren in der Studie von Tolin et al (1979)
91 % beim Kontrollkollektiv (n = 15)
38 % bei den PSS-Patienten (n = 5).

Somit können wir bei einem wesentlich größeren Patientenkollektiv die Ergebnisse von Tolin et al bestätigen. Die Abbildungen 2 und 3 vergleichen durchschnittliche Clearancekurven in der Studie von Tolin et al 1979 (Abb. 2) und in dieser Untersuchung (Abb. 3).

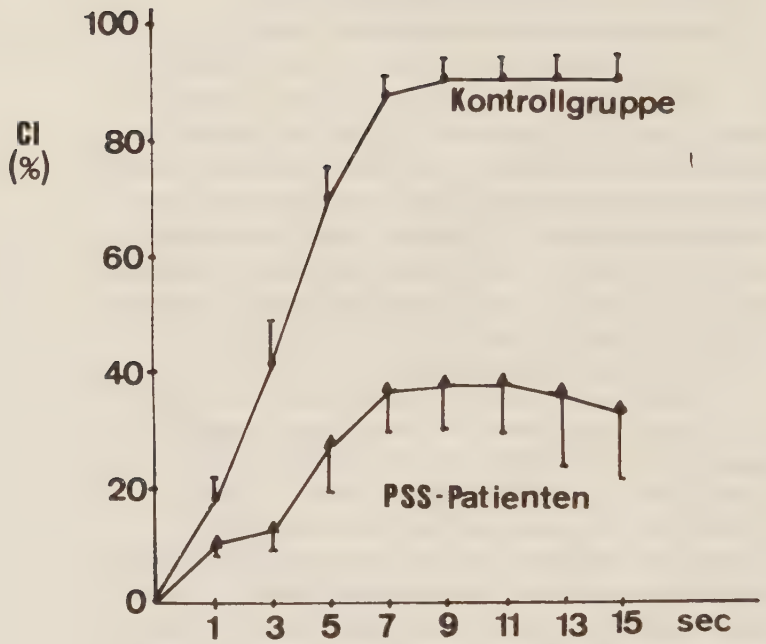

Abb. 2: (modifiziert nach Tolin et al 1979)
Ösophageale Clearance bei 15 Normalpersonen und 5 PSS-Patienten. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert $\pm$ standard error of the mean.
x-Achse: Zeit nach Schluck (sec)
y-Achse: Ösophageale Clearance (%)

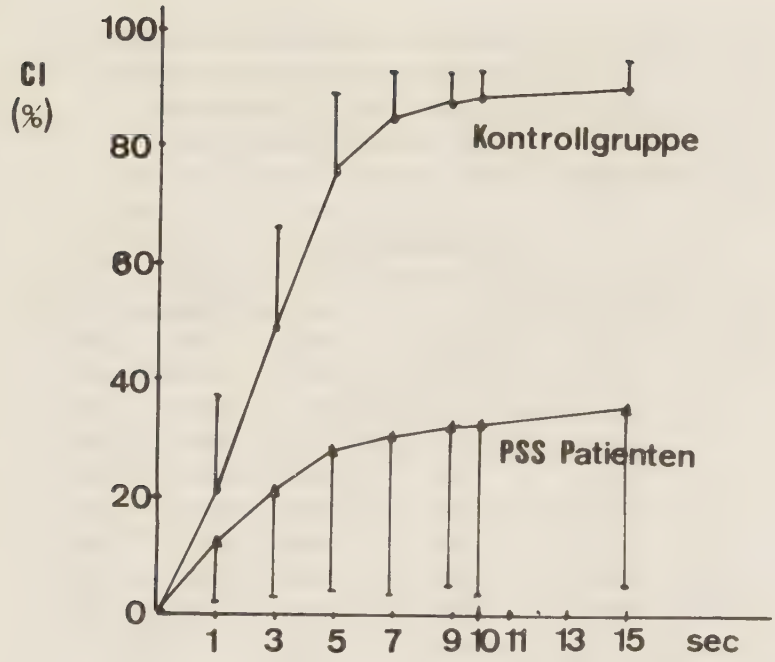

Abb. 3: Ösophageale Clearance beim Kontrollkollektiv (n=24) und bei 64 PSS-Patienten in dieser Untersuchung.
Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert ± Standardabweichung.
x-Achse: Zeit nach Schluck (sec)
y-Achse: Ösophageale Clearance Cl (%)

Bei 9 der 64 PSS-Patienten fielen die Clearancekurven normal aus. Tabelle 1 zeigt die Befunde der Ösophagusuntersuchung (ÖFS, Röntgen, Manometrie), der Herz- und der Lungenuntersuchung bei diesen 9 Patienten.

	Befunde in				
	ÖFS (Passage)	Manometrie	Röntgen	Lungen unters.	Herz unters.
Nr. 1	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
2	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
3	neg.	n.d.	neg.	neg.	neg.
4	neg.	n.d.	n.d.	pos.	pos.
5	neg.	n.d.	neg.	neg.	neg.
6	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
7	neg.	n.d.	neg.	neg.	neg.
8	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
9	neg.	pos.	neg.	neg.	neg.

Tab. 1:
Ergebnisse der Ösophagus-, Herz- und Lungenuntersuchung bei 9 PSS-Patienten mit szintigraphisch normaler Ösophagusclearance
neg. = Normalbefund, pos. = pathologischer Befund
n.d. = Untersuchung nicht durchgeführt

Bei 7 Patienten ergaben sich auch in den anderen Untersuchungen Normalbefunde. In einem Fall (Nr. 9) lieferte die Ösophagusmanometrie ein pathologisches Ergebnis. Da jedoch ÖFS und Röntgen Normalbefunde

ergaben und zudem Herz- und Lungenuntersuchung unauffällig waren, werteten wir das Ergebnis der Manometrie als falsch positiv. Patient Nr. 4 hatte szintigraphisch eine normale Ösophagus-Clearance, zeigte aber eine Herz- und Lungenbeteiligung. Leider lag weder die Ösophagus-Röntgenuntersuchung noch die Manometrie vor, so daß wir dieses Ergebnis nicht überprüfen konnten. Insgesamt wurde kein szintigraphisch unauffälliger Befund als " falsch negativ " gewertet, da in keinem solchen Fall sowohl Röntgen als auch Manometrie als Referenzmethoden pathologisch ausfielen. Daher ergab sich die hohe Sensitivität (100 %) der ÖFS.
Bei der Prüfung auf Spezifität wurden 3 pathologische Ergebnisse der ÖFS als " falsch positiv " gewertet (siehe Ergebnisteil IV 1.1.1., Tab. 2), da Röntgen und Manometrie Normalbefunde zeigten. Alle drei Patienten klagten jedoch über Schluckstörungen. Weiterhin wurde bei allen drei Patienten eine Lungenbeteiligung und bei zwei Patienten eine fragliche Herzbeteiligung diagnostiziert. Somit ist nicht sicher, ob diese 3 Ergebnisse in der ÖFS wirklich " falsch positiv " waren.
Unter der Gruppe der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie waren 2 Patienten mit grenzwertigen Befunden in der ÖFS (Passage) (10-sec-Clearance-werte 75 % und 73 %). Bei beiden Patienten wurde im Lungenfunktionstest eine Verminderung der Diffusionskapazität festgestellt. Zudem ergab die Ösophagusmanometrie bei einem Patienten auch einen grenzwertigen Befund, die andere Patientin war leider nicht manometrisch untersucht worden.

Diese beiden grenzwertigen Befunde der ÖFS wurden als " falsch positiv " gewertet. Jedoch besteht auch die Möglichkeit, daß es sich hierbei um beginnende Formen einer PSS handeln könnte.
Stava (1959) beschreibt einen Fall von ausgedehnter zirkumskripter Sklerodermie, bei dem die Autopsie einen Befall des Ösophagus und des Intestinaltrakts ergab. Andererseits konnten Christianson et al (1956) bei 235 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie keinen Befall viszeraler Organe nachweisen. Demzufolge wurden diese beiden Befunde als " falsch positiv " gewertet.
Insgesamt ergab sich für die ÖFS eine Spezifität von 80 %.
Szintigraphisch fand sich in dieser Untersuchung bei 86 % der PSS-Patienten eine Störung der Ösophagusmotorik. Die Röntgenuntersuchung ergab bei 55 %, die Ösophagusmanometrie bei 73 % der PSS-Patienten ein pathologisches Ergebnis. Bei der Prüfung jeweils einer der Untersuchungsmethoden gegen die beiden anderen errechneten wir für die ÖFS eine Sensitivität von 100 %, für die Röntgenuntersuchung des Ösophagus 67 % und für die Manometrie 94 %. Demgegenüber war die Röntgenuntersuchung spezifischer (100 %) als ÖFS und Manometrie (jeweils 80 %). Dies läßt sich durch die röntgenologischen Befunde bei Ösophagusbefall durch PSS erklären:
Charakteristisch ist das Bild eines weitgestellten Ösophagus, dessen Wand von einer Suspension des Kontrastmittels bedeckt ist. Diese Veränderung ist sehr typisch für PSS und läßt sich bei einem gesunden Ösophagus nicht beobachten (daher die hohe Spezifität).

Jedoch stellt der weitgestellte Ösophagus mit scharfen, durch ungenügende Entleerung des Kontrastmittels bedingten Konturen schon ein Spätstadium des Ösophagusbefalls dar. Eine Verminderung von peristaltischen Kontraktionen und eine Verzögerung der Kontrastmittelpassage als diagnostische Kriterien für ein früheres Stadium lassen sich im konventionellen Ösophagusbreischluck nur begrenzt beurteilen. Somit sind ÖFS und Manometrie bei einer beginnenden Ösophagusbeteiligung sensitiver, während ein falsch positiver Röntgenbefund in dieser Untersuchung nicht vorlag.

Eine szintigraphische Messung der Ösophaguspassage wurde von Tolin et al 1979 und von Russell et al 1981 durchgeführt. Die ÖFS wurde in diesen Studien nicht im Vergleich zu anderen Methoden geprüft. Jedoch war in der Studie von Tolin et al bei allen Patienten mit manometrisch nachgewiesenen Ösophagusmotilitätsstörungen auch szintigraphisch die ösophageale Clearance vermindert. Russell et al (1981) untersuchten 15 Patienten, die in der Manometrie motorische Störungen des Ösophagus aufwiesen, röntgenologisch jedoch unauffällig waren. Bei allen Patienten war szintigraphisch die Passagezeit verlängert. Außerdem ergab die Szintigraphie bei 9 von 14 Patienten, die röntgenologisch und manometrisch keine Störung der Ösophagusmotilität zeigten, jedoch über Dysphagie klagten, ein pathologisches Ergebnis. Obwohl beide Autoren eventuell falsch positive Befunde des ÖFS nicht berücksichtigen,

weisen diese Ergebnisse auf eine hohe Sensitivität der Methode hin.

In der Literatur liegen mehrere Vergleichsuntersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit von Ösophagusbreischluck, Röntgenkinematographie und Ösophagusmanometrie bei PSS-Patienten vor. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Studien.

Literaturquelle	Patientenzahl	Röntgen MDP	Rö.Kinematogr.	Manometrie
Berges 1977	7	43 %		100 %
Weihrauch 1978	25	72 %		88 %
Neschis 1970	27	49 %		79 %
Saladin 1966	53	49 %		79 %
Orringer 1976	53	81 %		96 %
Garrett 1971	124	69 %		76 %
Turner 1973	22		55 %	73 %
Clements 1979	25		76 %	88 %
Poirier 1976	364	54 %	56 %	

Tab. 2: Vergleich von pathologischen Ergebnissen (%) in Röntgen-Magendarmpassage, Röntgenkinematographie und Manometrie bei der Diagnostik von Ösophagusmotilitätsstörungen bei PSS von verschiedenen Untersuchern

In jeder dieser Studien wies die Ösophagusmanometrie bei mehr PSS-Patienten Ösophagusmotilitätsstörungen nach als die Röntgenuntersuchung. Die meisten Autoren halten daher die Ösophagusmanometrie für sensitiver. Die Beurteilung eines Barium-Ösophagogramms ist subjektiv. Zudem können Dichte und Viskosität des Kontrastmittels dessen Passage im Gastrointestinaltrakt beeinflussen (Fisher et al 1976, Kazem 1972). Die Röntgenkinematographie erfaßt zwar mehr Ösophagusmotilitätsstörungen bei PSS als die konventionelle Ösophagusbreipassage, hat aber den Nachteil einer relativ hohen Strahlenbelastung (50 - 100 mGy). Außerdem ist nach Turner et al (1973) und Clements et al (1979) auch die Röntgenkinematographie des Ösophagus nicht so sensitiv wie die Manometrie. Allerdings werden in keiner der in Tab. 2 angegebenen Studien möglicherweise falsch positive Ergebnisse der Manometrie berücksichtigt.

Auch in dieser Untersuchung erzielte die Ösophagusmanometrie eine höhere Sensitivität als die Röntgenuntersuchung. Ein wesentlicher Nachteil der Ösophagusmanometrie besteht jedoch darin, daß der Patient einen relativ dicken Katheter schlucken muß. Gerade die PSS-Patienten, die infolge der Mikrostomie zusätzliche Beschwerden beim Schlucken haben, empfanden diese Untersuchung als belastend. Zudem können Ösophagusmotilitätsstörungen durch die Manometrie nur indirekt nachgewiesen werden. Bei der Manometrie werden intraluminale Drucke gemessen, jedoch nicht die aktuelle Kraft, die einen Bolus aboral bewegt (Pope & Horton 1972).

Demgegenüber bietet die ÖFS ein nichtinvasives und für den Patienten nicht zu unangenehmes Verfahren, das sich in dieser Untersuchung durch eine höhere Sensitivität und Treffsicherheit als Ösophagusbreipassage und Ösophagusmanometrie auszeichnete.

2.2. Ergebnisse der ÖFS und Vergleich mit anderen Methoden - Reflux

Außer den Störungen der Ösophagusmotorik ist bei Ösophagusbefall durch PSS häufig auch der untere Ösophagussphinkter inkompetent, d.h. es besteht ein pathologischer gastroösophagealer Reflux.
Die meisten PSS-Patienten mit Ösophagusbeteiligung haben sowohl eine verminderte Ösophagusclearance als auch einen pathologischen Reflux, wobei dieser sich in der Regel später entwickelt als die Störung der Ösophaguspassage (Krejs et al 1976). Wir fanden szintigraphisch bei 63 % der PSS-Patienten einen pathologischen gastroösophagealen Reflux, während die Ösophagusclearance bei 86 % der PSS-Patienten vermindert war. Manometrisch konnte nur bei 47 % der PSS-Patienten ein pathologischer Reflux nachgewiesen werden.
Bei keinem der Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS wurde szintigraphisch eine Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters festgestellt. In der Gruppe der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie war der Refluxindex bei 3 Patienten erhöht. Jedoch konnten wir nicht nachprüfen, ob es sich hier um " falsch positive " Befunde der ÖFS handelt, da sich keiner der 3 Patienten einer manometrischen Untersuchung unterzog.
Jedoch wurden von Fisher et al (1976) und von Leisner et al (1978) Vergleichsuntersuchungen zur Sensitivität der szintigraphischen Refluxmessung beschrieben.

Leisner et al (1978) führten die szintigraphische Refluxmessung bei 51 Patienten mit histologisch nachgewiesener Ösophagitis durch. Hierbei wurde die ÖFS im Vergleich zur Routineröntgenuntersuchung und zur Ösophagusmanometrie geprüft unter der Voraussetzung, daß eine histologisch nachgewiesene Ösophagitis stets Ausdruck eines pathologischen Refluxes ist (Higgs et al 1976). In 78 % der Fälle stimmten die Ergebnisse der Histologie und der ÖFS überein, in 10 % der Fälle lag der Refluxindex im pathologischen Bereich, obwohl sich keine histologischen Veränderungen nachweisen ließen. Die restlichen 12 % waren szintigraphisch unauffällig, während histologisch Zeichen der Refluxösophagitis vorlagen. Tabelle 3 vergleicht die Trefferquote von ÖFS, Manometrie und Routineröntgenuntersuchung, bezogen auf den histologischen Befund.

	Übereinstimmung	falsch positiv	falsch negativ
Routineröntgen n = 38	50 %	8 %	42 %
Manometrie n = 17	59 %	6 %	35 %
Refluxszintimetrie n = 51	78 %	10 %	12 %

Tab. 3: (modifiziert nach Leisner et al 1978)
Nachweisrate des gastroösophagealen Refluxes mit Routineröntgenuntersuchung, Ösophagusmanometrie und Refluxszintimetrie bei Patienten mit histologisch gesicherter Refluxösophagitis

Bei den 10 % der falsch positiven Befunde muß berücksichtigt werden, daß ein pathologischer gastroösophagealer Reflux schon bestehen kann, aber noch nicht zu einer Ösophagitis geführt hat. Insgesamt ergeben sich bei der szintigraphischen Refluxmessung bezüglich Sensitivität und Spezifität ähnliche Ergebnisse wie bei der szintigraphischen Untersuchung der Selbstreinigungsfähigkeit des tubulären Ösophagus.
Fisher et al (1976) geben beim szintigraphischen Refluxnachweis eine Trefferquote von 90 % an, wobei sie sich auf einen positiven Säurerefluxtest als Referenzmethode beziehen.
Ganz andere Ergebnisse beschreiben Hoffman und Vansant (1979). Sie untersuchten 54 Patienten mittels szintigraphischer Refluxmessung, Ösophagusbreischluck, Ösophagoskopie, Biopsie, Ösophagusmanometrie und Säurerefluxtest. Bei 25 Patienten (46 %) fielen alle Untersuchungen normal aus, auch die Szintigraphie ergab keinen pathologischen Befund. Bei 29 Patienten zeigte die Röntgenuntersuchung eine Hiatushernie. Hiervon wurde endoskopisch bei 20 Patienten und histologisch bei 12 Patienten eine Ösophagitis festgestellt. Die Manometrie ergab bei 9 Patienten einen verminderten Tonus des unteren Ösophagussphinkter; Szintigraphie und Säurerefluxtest waren in 4 Fällen pathologisch. Daraus schlossen Hoffman und Vansant (1979) auf eine mangelnde Sensitivität der szintigraphischen Refluxmessung. Allerdings beweist das Vorliegen einer Hiatushernie noch keineswegs einen pathologischen gastroösophagealen

Reflux. Siewert & Rossetti (1976) geben bei axialer Hiatushernie eine Refluxinzidenz von nur 20 % an. Weiterhin hängt der röntgenologische Refluxnachweis von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers ab (Wienbeck 1979, Fisher et al 1976). Histologie und Endoskopie weisen einen gastroösophagealen Reflux nur indirekt nach (Malmud et al 1981). Endoskopisch sind lediglich Schleimhautdefekte (Erosionen und Ulzerationen) beweisend für eine Ösophagitis (Wienbeck 1979). Histologisch gilt die leukozytäre Infiltration der Lamina propria als sicheres Entzündungskriterium. Rundzellinfiltrate und die sogenannte hyperregeneratorische Ösophagopathie, die in der Studie von Hoffman & Vansant (1979) als Entzündungskriterien verwendet werden, sind keine sicheren Anzeichen einer Refluxösophagitis (Blum & Siewert 1976). Weiterhin wurde in der Studie von Hoffman & Vansant (1979) manometrisch nur der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkter bestimmt, es erfolgte kein Pentagastrintest. Trotz niedriger Drucke kann der untere Ösophagussphinkter voll kompetent sein (Wienbeck 1979), während beim durch Pentagastrin nicht mehr stimulierbaren Sphinkter fast immer eine Ösophagitis besteht (Siewert et al 1976). Somit erscheint es nicht gerechtfertigt, aufgrund der Studie von Hoffman & Vansant (1979) eine mangelnde Sensitivität der szintigraphischen Refluxmessung anzunehmen, da die Kriterien der Referenzmethoden nicht streng genug gefaßt wurden. Eine unbestrittene Referenzmethode zum Prüfen der Treffsicherheit eines Refluxtests gibt es nicht. Als aussage-

kräftiges Verfahren ist die Langzeit-pH-metrie anzusehen (Wienbeck 1979). Hier sollen falsch positive und falsch negative Befunde 10 % nicht überschreiten. Ein wesentlicher Nachteil des Tests besteht darin, daß er bisher nur an hospitalisierten Patienten durchführbar ist. Tabelle 4 vergleicht die Treffsicherheit verschiedener Methoden beim Refluxnachweis.

Methode	falsch negativ	falsch positiv	Literaturquelle
Säurerefluxtest	38 %	12 %	Krejs 1976
Langzeit-pH-metrie	10 %	10%	Lichter 1974
Routineröntgen-untersuchung	ca. 60 %		Donner 1976
	ca. 50 %		Skinner 1976
	42 %	8 %	Leisner 1978
Ösophagus-manometrie	17 %	15 %	Benz 1972
	35 %	6 %	Leisner 1978
Reflux-szintigraphie	10 %	10 %	Fisher 1976
	12 %	10 %	Leisner 1978

Tab. 4: (modifiziert nach Leisner et al 1981)
Treffsicherheit verschiedener Methoden zum Refluxnachweis

Leisner et al (1982) prüften die Sensitivität der Refluxszintigraphie an Ergebnissen der Langzeit-pH-metrie. 19 Patienten wurden mittels beider Verfahren untersucht. In 89 % der Fälle (17 Patienten) stimmten die Ergebnisse der Szintigraphie und die der Langzeit-pH-Messung überein. Nach Überprüfung der zwei diskrepanten Befunde durch Manometrie und Endoskopie ergab sich je für die Refluxszintigraphie und für die Langzeit-pH-metrie ein falsch negatives Resultat. Unter Berücksichtigung des einen eindeutig falsch negativen pH-metrie-Befundes wurde kein Patient funktionsszintigraphisch fälschlich als positiv klassifiziert.

3. Relation zwischen gestörter Ösophagusclearance und pathologischem gastroösophagealem Reflux

In dieser Untersuchung wurde bei 86 % der PSS-Patienten eine Störung der Ösophagusmotilität diagnostiziert, während ein pathologischer gastroösophagealer Reflux nur bei 63 % der PSS-Patienten bestand. In 58 % der Fälle war sowohl die Clearance vermindert als auch der Refluxindex erhöht. Bei 9 % der Patienten fielen beide Funktionsprüfungen normal aus. In 28 % der Fälle ergab sich allein eine Passageverminderung, in nur 5 % wurde ein pathologischer Reflux ohne Motilitätsstörung festgestellt. Andere Autoren kamen bei PSS-Patienten zu ähnlichen Ergebnissen (Tabelle 5).

Literaturquelle	Passage-verminderung	Reflux	Unter-suchung	Pat. zahl
Atkinson 1966	82 %	52 %	Manometrie	17
D'Angelo 1969	74 %	40 %	Histologie	53
Orringer 1976	96 %	34 %	Manometrie	53
eigene Unter-suchung	86 %	63 %	ÖFS	64

Tab. 5: Relation zwischen Ösophagusmotilitätsstörung und pathologischem gastroösophagealem Reflux bei PSS-Patienten

Die Tatsache, daß bei PSS häufiger die Ösophagusmotorik gestört als der untere Ösophagussphinkter inkompetent ist, spricht eigentlich gegen die Auffassung, daß ein pathologischer gastroösophagealer Reflux der wesentliche ätiologische Faktor für die Entstehung einer Ösophagusmotilitätsstörung ist. Umgekehrt muß die Störung der Ösophagusmotorik nicht einen pathologischen Reflux bedingen. Bei 5 % der PSS-Patienten fand sich ein pathologischer Reflux ohne Passagestörung. In der Studie von Leisner et al (1982) hatten 32 von 47 Patienten (68 %) mit histologisch gesicherter Ösophagitis einen szintigraphisch darstellbaren Reflux, davon aber 15 Patienten eine normale Ösophagusclearance.

Sicherlich kann man die Ergebnisse bei PSS-Patienten nicht auf Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit übertragen. Der primäre pathogenetische Mechanismus bei Ösophagusbefall durch PSS ist eine Atrophie der glatten Muskulatur in den unteren zwei Dritteln des tubulären Ösophagus. Verschiedene Auffassungen bestehen darüber, ob die Atrophie durch eine primär neurogene oder myogene Schädigung bedingt ist (Atkinson & Summerling 1966, Cohen et al 1972, Weihrauch et al 1975). D'Angelo et al (1969), die 53 PSS-Patienten autopsierten, konstatieren, daß die Atrophie der glatten Muskulatur im Ösophagus in der Regel auch den unteren Ösophagussphinkter miteinschloß. Hieraus läßt sich die Entstehung einer Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters durch muskuläre Atrophie erklären. Für die Entstehung der Refluxkrankheit

dagegen scheint der wesentliche ätiologische Faktor in der Funktionsstörung des unteren Ösophagussphinkters zu liegen. Der Reflux sauren Magensafts verursacht eine Entzündung im Ösophagus, die bei zusätzlicher Störung der Selbstreinigungsfähigkeit des tubulären Ösophagus noch verstärkt wird. Die Ösophagitis kann wiederum zu Störungen der Ösophagusmotilität führen.

4. Diagnostische Bedeutung der ÖFS bei der Erkennung von Ösophagusbefall durch PSS, beim klinischen "staging", bei Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen

4.1. Erkennung des Ösophagusbefalls durch PSS

Hauptsymptom bei Ösophagusbefall durch PSS ist die Dysphagie. In dieser Untersuchung klagten jedoch nur 47 % der PSS-Patienten über Schluckstörungen, während bei 86 % szintigraphisch Störungen der Ösophagusmotilität festgestellt wurden. Poirier & Rankin (1972) fanden bei 36 von 141 PSS-Patienten, die keine Schluckbeschwerden hatten, eine Ösophagusbeteiligung in der Röntgenroutineuntersuchung. Bei 86 % der zunächst asymptomatischen Patienten traten in den folgenden Jahren Beschwerden auf. Krejs et al (1976) und Garrett et al (1971) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Daraus resultiert die Forderung, daß bei jedem Patienten, bei dem eine PSS diagnostiziert wird, ein Ösophagusfunktionstest durchgeführt werden sollte.

In dieser Untersuchung hat sich die ÖFS als hoch sensitiver und spezifischer Funktionstest zur Erkennung des Ösophagusbefalls bei PSS erwiesen (siehe IV 1.1.1. Tab. 3).
Die Abbildungen 4, 5 und 6 zeigen nochmals die diagnostische Wertigkeit der ÖFS gegenüber den Vergleichsmethoden Röntgen und Manometrie.

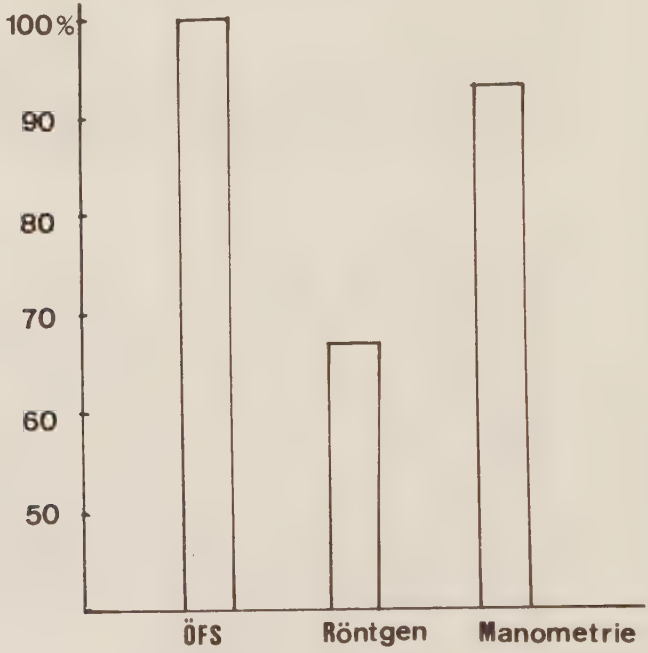

Abb. 4: Sensitivität von ÖFS, Röntgen und Manometrie

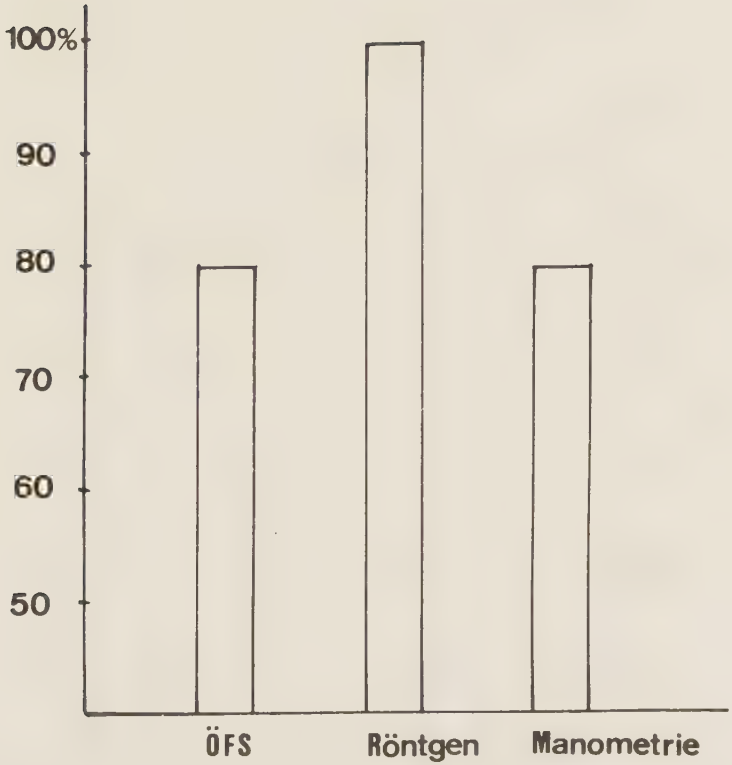

Abb. 5: Spezifität von ÖFS, Röntgen und Manometrie

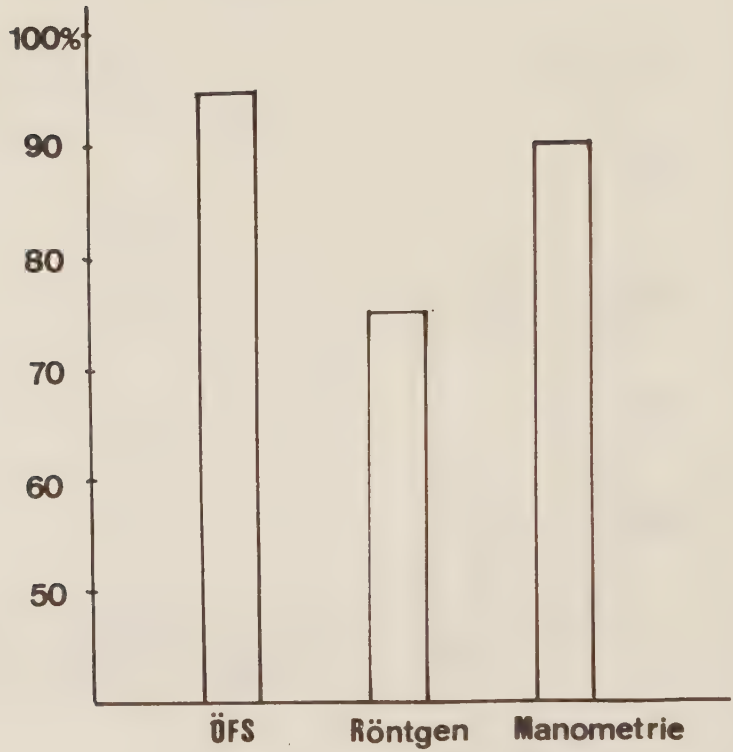

Abb. 6: Treffsicherheit von ÖFS, Röntgen und Manometrie

4.2. Bedeutung der ÖFS hinsichtlich der Prognose bei PSS - Bedeutung der ÖFS als mögliche Screeningmethode bei PSS

4.2.1. Häufigkeit und Ausmaß des Ösophagusbefalls bei den 3 PSS-Typen

Die PSS wird nach der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung ADF in 3 Typen eingeteilt (siehe II 2.4., Abb. 1), wobei Typ I die relativ milde, Typ III die schwerste Verlaufsform darstellt. Die Ösophagusbeteiligung nahm in dieser Untersuchung prozentual von Typ I Sklerodermie bis Typ III Sklerodermie zu. Ein szintigraphisch nachgewiesener Ösophagusbefall bestand bei 69 % der Akrosklerodermiepatienten und bei 89 % der Patienten mit proximal aszendierender Sklerodermie. Die 4 Patienten mit der klinisch massiven Stammsklerodermie schließlich hatten szintigraphisch alle einen Ösophagusbefall (siehe IV 1.1.1., Tab. 1).
Nicht nur die Häufigkeit des Ösophagusbefalls sondern auch das Ausmaß der motorischen Störung nahm in dieser Untersuchung mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung zu. Die motorische Funktion des Ösophagus war bei den Patienten mit Typ II oder Typ III Sklerodermie signifikant mehr beeinträchtigt als bei Patienten mit der prognostisch günstigeren Typ I Sklerodermie (siehe IV 1.1.4., Tab. 4). In Abbildung 7 sind diese Ergebnisse der ÖFS nochmals dargestellt. Als Parameter für das Ausmaß der motorischen Störung dienen die 10-sec-Clearancewerte.

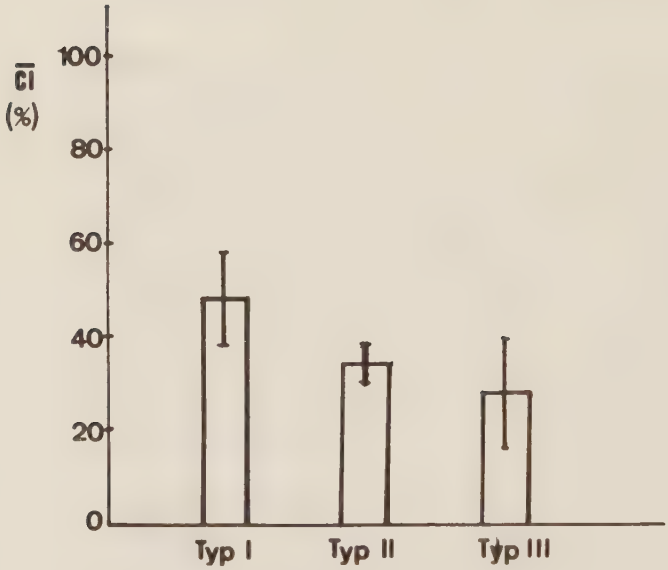

Abb. 7: Ausmaß des Ösophagusbefalls bei den 3 Typen der PSS
y-Achse: durchschnittliche 10-sec-Clearancewerte $\overline{CL}$ (%) $\pm$ SEM (standard error of the mean)

4.2.2. Ausmaß des Ösophagusbefalls bei entzündlichen und nicht-entzündlichen Sklerodermieformen

Zusätzlich zur Typisierung wird die PSS nach Entzündungsparametern (siehe II 1.4.) in entzündliche und nicht-entzündliche Formen eingeteilt. Wie in IV 1.1.4., Abb. 3 dargestellt ist, war die Ösophagusfunktion bei den entzündlichen Formen quantitativ mehr beeinträchtigt als bei den nicht-entzündlichen Formen.

Da die ÖFS bei den prognostisch ungünstigen Sklerodermieformen (entzündliche Formen, Typ II und Typ III Sklerodermien) auch eine stärkere Beeinträchtigung der Ösophagusfunktion ergab, liefert das Ergebnis einer szintigraphischen Ösophagusuntersuchung bei einem PSS-Patienten auch einen Beitrag zur Einschätzung der Prognose der Erkrankung.

4.2.3. Untersuchung anderer Organe: Häufigkeit und Ausmaß des Organbefalls hinsichtlich der Schwere der Erkrankung

Die Häufigkeiten von Ösophagus- und Lungenbefall in dieser Untersuchung lassen den Schluß zu, daß eine Ösophagus- bzw. Lungenbeteiligung umso wahrscheinlicher zu erwarten ist, je schwerer die Erkrankung nach der klinischen Einteilung ist. Anders verhält es sich bei der Herzbeteiligung. Diese war in unserer Untersuchung bei allen 3 PSS-Typen etwa gleich häufig anzutreffen. Abbildung 8 veranschaulicht diese Ergebnisse.

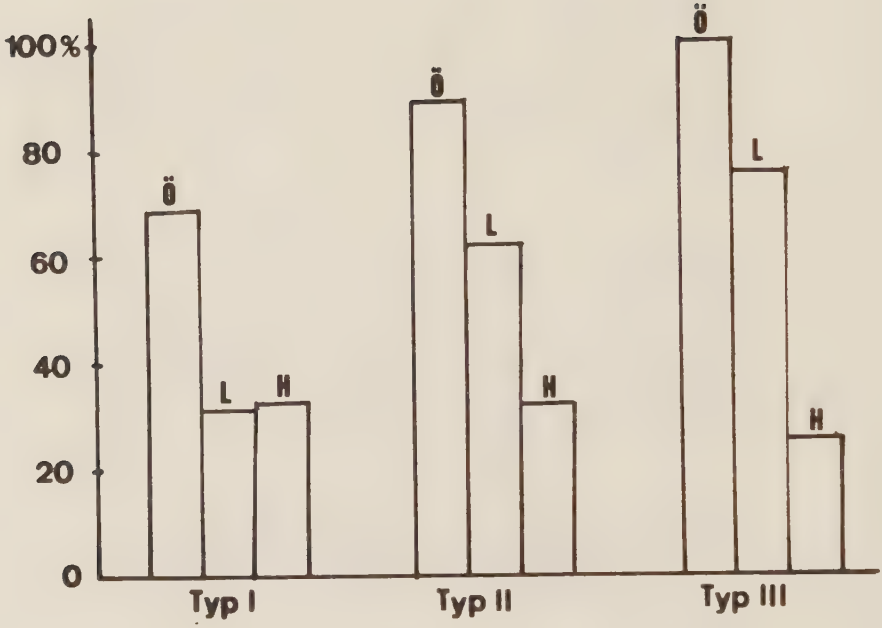

Abb. 8: Häufigkeit des Organbefalls bei den 3 PSS-Typen
Typ I: n = 13; Typ II: n = 47;
Typ III: n = 4
Ö = Ösophagus; L = Lunge; H = Herz

Bezüglich der Lungenfunktionsuntersuchung wurde eine Einteilung in 3 pathologische Schweregrade vorgenommen (König et al 1983). In IV 2.1.3., Abb. 5 sind die quantitativen Ergebnisse der ÖFS, bezogen auf die Befunde der Lungenfunktionsuntersuchung, dargestellt. Mit Ausnahme einer Patientin wiesen alle Patienten mit pathologischer Lungenfunktion auch eine Ösophagusmotilitätsstörung auf. Diese Patientin (geboren 1921) hat klinisch eine initiale Sklerodermie vom Typ II b. ÖFS und Ösophagusbreischluck fielen normal aus; die Ösophagusmanometrie wurde nicht durchgeführt. Die Patientin klagte nicht über Atemnot. Im Röntgen-Thoraxbild waren keine pathologischen Veränderungen sichtbar, desgleichen fiel die Untersuchung des Herzens und der Niere normal aus. Lediglich die Lungenfunktionsprüfung ergab einen pathologischen Befund vom Schweregrad 2. Berücksichtigt man das Alter der Patientin, scheint es nicht gesichert, daß das pathologische Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung einen dringenden Verdacht auf Lungenbefall durch PSS nahelegt, zumal alle anderen Untersuchungen Normalbefunde erbrachten. Abgesehen von diesem Fall hatten alle Patienten mit einer Einschränkung der Lungenfunktion szintigraphisch eine Störung der Ösophagusmotilität. Zusätzlich war die Ösophagusfunktion bei allen Patienten, die eine Lungenfunktionsstörung vom Schweregrad 3 aufwiesen, stark beeinträchtigt (10-sec-Clearancewerte 5 bis 35 %). Allerdings fiel bei 19 von 64 PSS-Patienten mit normaler Lungenfunktion die ÖFS pathologisch aus.

4.2.4. Bedeutung der ÖFS als mögliche Screening-Methode bei PSS

Die Tatsache, daß bis auf die Ausnahme der oben beschriebenen Patientin alle Patienten mit normaler Ösophagusfunktion auch eine normale Lungenfunktion hatten, dies umgekehrt aber nicht der Fall war, läßt den Schluß zu, daß der Ösophagus nicht nur häufiger als die Lunge, sondern im Verlauf der Erkrankung auch früher als die Lunge befallen wird. Genauso verhält es sich bei der Herz- und Nierenbeteiligung. In dieser Untersuchung hatte nur ein Patient eine Herzbeteiligung bei normaler Ösophagusfunktion. Die einzige Patientin mit Nierenbeteiligung zeigte auch eine schwere Einschränkung der Ösophagusmotilität.

Aufgrund dieser Ergebnisse besteht durchaus die Möglichkeit, die ÖFS als Screening-Methode bei PSS einzusetzen. Ergibt sich bei einem PSS-Patienten szintigraphisch kein Verdacht auf Ösophagusbeteiligung, so ist auch ein Befall anderer viszeraler Organe unwahrscheinlich. Besteht bei einem Patienten ein Verdacht auf PSS und die ÖFS fällt pathologisch aus, so kann dieser Befund zur schnelleren Diagnosefindung beitragen, da eine Ösophagusmotilitätsstörung, kombiniert mit den Hautveränderungen, den dringenden Verdacht auf PSS nahelegt. Schließlich kann das Ausmaß der Ösophagusfunktionsstörung bei PSS zusätzlich einen Hinweis auf die prognostische Einschätzung der Erkrankung liefern.

4.3. Bedeutung der ÖFS bei Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen

Garrett et al (1971) stellten bei 124 PSS-Patienten Verlaufsbeobachtungen an. In der ersten Untersuchung wurde manometrisch bei 94 Patienten eine Störung der Ösophagusperistaltik nachgewiesen, wobei eine Einteilung in: milde, mittlere, gravierende Störung vorgenommen wurde. Kontrolluntersuchungen ergaben bei 47 Patienten eine Verschlechterung der Befunde. Bei 40 Patienten konnte schon in der ersten Untersuchung keinerlei koordinierte Peristaltik mehr festgestellt werden, sodaß sich die Befunde nicht mehr verschlimmern konnten. Ein pathologischer gastroösophagealer Reflux bestand in der ersten Untersuchung bei 42 %, in Kontrolluntersuchungen bei 80 % der Patienten.
Ein besseres Verfahren zur Feststellung des Ausmaßes des Ösophagusbefalls und zur Verlaufsbeobachtung bietet die ÖFS, weil sie quantitative Ergebnisse liefert.
Aus demselben Grund stellt die ÖFS auch zur Therapiekontrolle ein geeignetes Verfahren dar.
Da bei einem beträchtlichen Prozentsatz der PSS-Patienten ohne Schluckbeschwerden eine Ösophagusbeteiligung besteht und später fast immer Symptome auftreten, empfiehlt sich bei nachgewiesenem pathologischem gastroösophagealem Reflux die frühzeitige Einleitung einer Antirefluxtherapie. Leisner et al (1982) testeten bei 14 PSS-Patienten die

neue Substanz Bromoprid aus der Gruppe der substituierten Benzamide.
Nach der szintigraphischen Refluxmessung erhielten die Patienten eine Ampulle (10 mg) Bromoprid iv. 5 Minuten nach Injektionsende wurde die Refluxmessung wiederholt. 10 PSS-Patienten sprachen auf Bromoprid an, d.h. es fand sich eine signifikante Abnahme des Refluxindex nach Injektion von Bromoprid. 4 PSS-Patienten wiesen eine Bromopridresistenz des unteren Ösophagussphinkters auf.
Da bei allen Patienten zusätzlich eine Störung der Selbstreinigungsfähigkeit des tubulären Ösophagus bestand und somit die Voraussetzungen für die Entwicklung der Refluxösophagitis gegeben sind, ist eine Behandlung mit tonusverbessernden Medikamenten auch bei diesem Krankheitsbild zu erwägen (Leisner et al 1982).
Die kombinierte ÖFS hat sich in dieser Untersuchung als sensitives und treffsicheres Verfahren zur Prüfung der Ösophagusmotilität und der Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters bewährt. Die ÖFS ist ein einfacher, nicht invasiver und für den Patienten nicht belastender Test, für dessen Durchführung nur etwa 15 Minuten benötigt werden. Die ÖFS läßt sich in allen Zentren mit einer nach dem heutigen Standard ausgerüsteten nuklearmedizinischen Abteilung durchführen. Eine stationäre Aufnahme des Patienten entfällt. Die Strahlenbelastung der kombinierten ÖFS ist relativ gering. Da die ÖFS quantitative Ergebnisse liefert, bietet sie ein nützliches

Verfahren zum klinischen "staging" bei PSS, zu Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, die ÖFS als Screeningmethode zur Diagnose einer viszeralen Organbeteiligung einzusetzen.

VI Zusammenfassung

Mit der kombinierten Ösophagusfunktionsszintigraphie (ÖFS) steht ein neues nicht-invasives Verfahren zur Untersuchung des Ösophagus zur Verfügung, das zudem quantitative Ergebnisse liefert. In einem Untersuchungsgang lassen sich die Ösophagusmotilität und die Funktion des unteren Ösophagussphinkters beurteilen. Ziel dieser Arbeit war, die diagnostische Wertigkeit der ÖFS bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (PSS) mit Ösophagusbefall zu ermitteln. Als Referenzmethoden dienten das Bariumösophagogramm und die Ösophagusmanometrie.

Untersucht wurden 64 Patienten mit PSS, 16 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und 8 Patienten mit Verdacht auf PSS, der sich nicht bestätigen ließ. Von den 64 PSS-Patienten ergab sich szintigraphisch bei 86 % eine Ösophagusmotilitätsstörung, röntgenologisch bei 55 %, manometrisch bei 73 %. Ein pathologischer gastroösophagealer Reflux wurde szintigraphisch bei 63 %, manometrisch nur bei 47 % der PSS-Patienten festgestellt. Je massiver die Erkrankung nach der klinischen Klassifikation (Typ I bis Typ III Sklerodermie) war, desto häufiger wurde szintigraphisch eine Ösophagusbeteiligung diagnostiziert. Außerdem war nach den quantitativen Ergebnissen der ÖFS die Ösophagusmotilitätsstörung umso ausgeprägter, je schwerer die Erkrankung war.

87,5 % der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und alle Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf PSS zeigten in der ÖFS Normalbefunde.

Verglichen mit Manometrie und Röntgen ergab sich für die ÖFS eine Sensitivität von 100 % (Röntgen 67 %, Manometrie 94 %), eine Spezifität von 80 % (Röntgen 100 %, Manometrie 80 %) und eine Treffsicherheit von 94 % (Röntgen 75 %, Manometrie 90 %).
Somit hat sich die ÖFS als sensitives und treffsicheres Verfahren zur Ösophagusfunktionsuntersuchung erwiesen, das zur Erkennung des Ösophagusbefalls bei PSS, zum klinischen "staging", zu Verlaufsbeobachtungen und Therapiekontrollen in hohem Maß geeignet erscheint.

VII Literaturverzeichnis

ATKINSON M, SUMMERLING MD (1966) Esophageal changes in systemic sclerosis
Gut 7: 402

BENZ LJ, HOOTKIN LA, MARGULIES S, DONNER MW, CAUTHORNE RT, HENDRIX TR (1972) A comparison of clinical measurements of gastroesophageal reflux
Gastroenterology 62/1: 1

BERGES W, WIENBECK M (1977) Diagnostik bei Sklerodermie des Ösophagus
Med Welt 28 (3): 121

BLUM AL, SIEWERT R (1976) Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie der Refluxkrankheit
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre
Hrsg: Siewert R, Blum AL, Waldeck F
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 202

BORY L (1929) Un cas de morphée cervicale associée à une maladie de Raynaud
Bull Soc Fr Derm 36: 952

BOYD JA, PATRICK SI, REEVES RJ (1954) Roentgen changes observed in generalized scleroderma
Arch Intern Med 94: 248

BRUNSTING LA (1962) Morphea, Lichen sclerosus et atrophicans, Alopecia areata
Arch Derm Syph (Chic) 85: 681

CAMPBELL PM, LEROY EC (1975) Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis
Sem Arthrit Rheum 4: 351

CHAUDHURI TK (1974) Use of 99m-Tc-DTPA for measuring gastric emptying time
J Nucl Med 15/6: 391

CHRISTIANSON HB, DORSEY CS, O'LEARY PA, KIERLAND RR (1956) Localized scleroderma: a clinical study of 235 cases
Arch Derm (Chic) 74: 629

CLEMENTS PF, KADELL B, IPPOLITI A, ROSS M (1979) Esophageal motility in progressive systemic sclerosis. Comparison of cine-radiographic and manometric evaluation
Dig Dis Sci 24/8: 639

COHEN S, FISHER R, LIPSCHUTZ W, TURNER R, MYERS A, SCHUHMACHER R (1972) The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease
J Clin Invest 51: 2663

COHEN S (1979) Motor disorders of the esophagus
N Engl J Med 301 (4): 184

D'ANGELO WA, FRIES JF, MASI AT, SHULMANN LE (1969)
Pathologic observation in systemic sclerosis
(Scleroderma)
Amer J Med 46: 428

DONNER MW (1976) Spezielle Röntgendiagnostik
von Funktionsstörungen der Speiseröhre
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre
Hrsg Siewert R, Blum AL, Waldeck F
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 80

ESCUDERO J, MCDEVITT F (1958) Electrocardiogram
in scleroderma. Analysis of 60 cases and review
of the literature
Americ Heart J 56: 846

FALCK F, ZABEL R (1966) Die Beziehungen klinisch
unterschiedlicher Bilder der Sklerodermie zur
Inneren Medizin
Derm Wschr 152: 393

FISHER RS, MALMUD LS, ROBERTS GS, LOBIS IF (1976)
Gastroesophageal scintiscanning to detect and
quantitate gastroesophageal reflux
Gastroenterology 70: 301

GARRETT JM, WINKELMANN RK, SCHLEGEL JF, CODE CF
(1971) Esophageal deterioration in scleroderma
Proc Mayo Clin 46: 92

HALE CH, SCHATZKI R (1944) The roentgenological
appearance of the gastrointestinal tract in scleroderma
Amer J Roentgenol 51: 407

HANNIGAN CS, HANNIGAN M, SCOTT EL (1956)
Scleroderma of the kidneys
Americ J Med 20: 793

HIGGS RH, CASTELL DO, EASTWOOD GL (1976)
Studies on the mechanism of esophagitis-induced
lower esophageal sphincter hypotension in cats
Gastroenterology 71: 51

HOFFMAN GC, VANSANT JH (1979) The gastroesophageal
scintiscan - Comparison of methods to demonstrate
gastroesophageal reflux
Arch Surg 114: 727

JABLONSKA S (1975) Scleroderma and pseudo-
scleroderma second edition
published Polish Medical Publishers Warsaw
distributed by Dowden, Hutchinson & Ross
Inc Stroudsburg, Pennsylvania 18360, USA

KAUFMANN HI, BRAVERMAN IM, SPIRO HM (1968)
Esophageal manometry in scleroderma
Scand J Gastroenterol 3: 246

KAZEM I (1972) A new scintigraphic technique
for the study of the esophagus
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 115: 681

KLEMPERER P, POLLACK AD, BAEHR G (1942)
Diffuse collagen disease; acuted disseminated
lupus erythematosus and diffuse scleroderma
J Amer Med Ass 119: 331

KÖNIG G, LUDERSCHMIDT C, ADELMANN-GRILL, HAMMER, BRAUN-FALCO O, FRUHMANN (1983) Lung involvement in scleroderma
Chest (in press)

KOLAR J, DRUGOVA B, STAVA Z (1972) Sklerodermische Weichteilverkalkungen
Z Haut Geschlechtskr 47: 951

KORTING GW (1979) Dermatologie in Praxis und Klinik Hrsg Korting GW Bd 3 Spezielle Dermatologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 34.27 - 34.60

KREJS GI, LOBSIGER MM, RAU R, BRON BA, VON BÜREN US, PETER P, BRÄNDLI HH, PIROZYNSKI W, BLUM AL (1976) Esophageal function in progressive systemic sclerosis
Acta Hepato-Gastro-Enterol 23: 40

KRIEG T, LUDERSCHMIDT C, WEBER L, MÜLLER PK, BRAUN-FALCO O (1981) Scleroderma fibroblasts: Some aspects of in-vitro assessment of collagen synthesis
Arch Dermatol Res 270: 263

LEISNER B, WITTE J, KIEFHABER P, EDER M, PFEIFER J, LANG G, MAYR B (1978) Nuklearmedizinische Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes
Zeitschr f Gastroenterologie 4/16: 235

LEISNER B, ANTES G, BRÜCKNER WL (1978) Funktionsszintigraphie des Ösophagus am Beispiel der operierten Achalasie
Ergebnisse der Gastroenterologie 1977
Hrsg: Creutzfeld W, Classen M Demeter München: 76

LEISNER B (1981) Refluxkrankheit: Vorteile durch nuklearmedizinische Diagnostik
MK Ärztl Fortb 31, Heft 21: 815

LEISNER B, WIRSCHING R, SEIDL I (1982) Ösophagus-Funktionsszintigraphie: Kombinierte Untersuchung von Peristaltik und gastroösophagealem Reflux
Nuc Compact 13: 188

LEISNER B, BRÜCKNER WL, LUDERSCHMIDT C (1982) Beeinflussung des pathologischen gastroösophagealen Refluxes durch Bromoprid. Ergebnisse der Funktionsszintigraphie
Fortschr Med 100/40: 1883

LEROY EC, MCGUIRE M, CHEN N (1974) Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro
J Clin Invest 54: 880

LICHTER I (1974) Measurement of gastro-esophageal acid reflux: its significance in hiatus hernia
Brit J Surg 61: 253

LINDSAY JR, TEMPLETON FE, ROTHMAN S (1943) Lesions of the esophagus in generalized progressive scleroderma
J Amer Med Ass 123: 745

MAHRER PR, EVANS JA, STEINBERG I (1954)
Scleroderma: relation of pulmonary to esophageal disease
Am J Intern Med 40: 92

MALMUD LS, FISHER RS (1980) Gastroesophageal scintigraphy
Gastroint Radiology 5: 195

MALMUD LS, FISHER RS (1981) The evaluation of gastroesophageal reflux before and after medical therapies
Seminars in Nuclear Medicine 9: 205

NESCHIS M, SIEGELMAN SS, ROTSTEIN J, PARKER JG (1970) The esophagus in progressive systemic sclerosis. A manometric and radiographic correlation
Am J Dig Dis 15: 443

OLSEN AM, O'LEARY PA, KIRKLIN BR (1945)
Esophageal lesions associated with acrosclerosis and scleroderma
Arch Intern Med 76: 189

ORAM S, STOKES W (1961) The heart in scleroderma
Br heart J 23: 243

ORRINGER MB, DABICH L, ZARAFONETIS CJ, SLOAN H (1976) Gastroesophageal reflux in esophageal scleroderma: Diagnosis and implications
Ann Thorac Surg 22: 120

POIRIER TJ, RANKIN GB (1972) Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases
Am J Gastroenterol 58: 30

POPE CE, HORTON PF (1972) Intraluminal force transducer measurements of human esophageal peristalsis
Gut 13: 464

RAMM B, HOFMANN G (1982) Biomathemathik
2. Auflage, Enke Verlag Stuttgart

RUSSELL COH, HILL LD, HOLMES III ER, HULL DA, GANNON R, POPE II CE (1981) Radionuclide transit: A sensitive screening test for esophageal dysfunction
Gastroenterology 80: 887

RYCKMANNS F, KONZ B (1980) Disseminierte circumscripte Sklerodermie und diffuse Sklerodermie vom Typ der Akrosklerodermie
Hautarzt 31: 86

SALADIN TA, FRENCH AB, ZARAFONETIS CJD, POLLARD HM (1966) esophageal motor abnormalities in scleroderma and related diseases
Am J Dig Dis 11: 522

SIEWERT R, ROSSETTI M (1976) Hiatushernien
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre
Hrsg. Siewert R, Blum AL, Waldeck F.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 192

SIEWERT R, WEISER HF, WALDECK F (1976)
Klinische Anwendung der Ösophagusmanometrie
In: Funktionsstörungen der Speiseröhre
Hrsg: Siewert R, Blum AL, Waldeck F
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 120

SKINNER DB, MEESTER TR (1976) Gastroesophageal reflux
Curr Probl Surg 13: 1

STAVA Z (1959) Zirkumskripte Sklerodermie
Derm Wschr 139: 153

STEVENS MB, HOOKMAN P, SIEGEL CI, ESTERLY JR, SHULMAN LE, HENDRIX TR (1964) Aperistalsis of the esophagus in patients with connective tissue disorders and Raynaud's phenomenon
N Engl J Med 270: 1218

TOLIN RD, MALMUD LS, REILLEY J, FISHER RS (1979) Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantitation of esophageal transit)
Gastroenterology 76: 1402

TREACY WL, BAGGENSTOSS AH, SLOCUMB CH, CODE CF (1963) Scleroderma of the esophagus: a correlation of histologic and physiologic findings
Ann Intern Med 59: 351

TUFFANELLI DL, WINKELMANN RK (1962) Diffuse systemic scleroderma
Ann Int Med 57: 198

TURNER R, LIPSCHUTZ W, MILLER W, RITTERBERG G, SCHUHMACHER HR, COHEN S (1973) Esophageal dysfunction in collagen disease
Amer J med Sci 265: 191

VANTRAPPEN G, HELLEMANS J (1974) Motor disorders due to collagen diseases
In: Diseases of the esophagus
Hrsg. Vantrappen G, Hellemans J
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 383

WEIDNER F, BRAUN-FALCO O (1968) Gleichzeitiges Vorkommen von Symptomen der zirkumskripten und progressiven Sklerodermie
Hautarzt 19: 345

WEIHRAUCH TR, KORTING GW, EWE K, VOGT G (1978) Esophageal dysfunction and its pathogenesis in progressive systemic sclerosis
Klin Wschr 56: 963

WEIHRAUCH TR, EWE K, WEIS H, KORTING GW (1975) Manometrische Untersuchungen zur Ösophagus-beteiligung bei progressiver Sklerodermie
Arch Derm Res 254: 29

WIENBECK M (1979) Refluxkrankheit: Funktionstests und Indikationen
diagnostik 12: 304

WINKELMANN RK (1971) Classification and
pathogenesis of scleroderma
Mayo Clin Proc 46: 83

WINKELMANN RK (1976) Pathogenesis and
staging of scleroderma
Acta Dermatovener (Stockholm) 56: 83

Für die außergewöhnlich freundliche Mitarbeit und Hilfe danke ich Herrn PD Dr. Leisner, Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik und Poliklinik der LMU München und Herrn PD Dr. Luderschmidt, Dermatologische Klinik und Poliklinik der LMU München.

VIII Lebenslauf

Name:	Katherina Paula Franziska Hundegger
Geboren:	05.07.1957 in Mussenhausen
Eltern:	Dr. jur. Adolf Hundegger, Kaufmann Elisabeth Hundegger, geb. Kleiner
Schulbildung:	1963 - 1967 Volksschule Mindelheim 1967 - 1973 Mädchengymnasium der Englischen Fräulein, Mindelheim 1973 - 1976 Maristenkolleg Mindelheim 1976 Abitur am Maristenkolleg Mindelheim
Studium:	WS 76/77 bis WS 82/83 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München 02.05.1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufstätigkeit:	Seit 01.11.83 Wissenschaftliche Assistentin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner)